

UNTERSUCHUNGEN ÜBER NEBENWIRKUNGEN
PARENTERAL APPLIZIERTER
TETRACYCLIN-ANTIBIOTIKA

Isaac Ben Armah

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554607_0007

Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München
unter Anleitung von Prof. Dr. A. Schmid

UNTERSUCHUNGEN ÜBER NEBENWIRKUNGEN PARENTERAL APPLIZIERTER
TETRACYCLIN-ANTIBIOTICA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Isaac Ben Armah
aus
Aboso/Ghana

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität München

Dekan: Prof. Dr. E. Dahme

Referent: Prof. Dr. A. Schmid

Korreferent: Priv.- Doz. Dr. B. Bibrack

Tag der Promotion: 26. Juli 1974



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. <u>EINLEITUNG</u>	1
II. <u>LITERATUR</u>	2
1. <u>Historische Entwicklung der Tetracycline</u>	2
2. <u>Chemie der Tetracycline</u>	4
2.1. Chlortetracyclin	4
2.2. Oxytetracyclin	5
2.3. Tetracyclin	7
2.4. Pyrrolidino-methyl-tetracyclin	8
2.5. Chelatbildende Eigenschaften der Tetracycline	10
3. <u>Pharmakologie der Tetracycline</u>	13
3.1. Pharmakokinetik	13
3.1.1. Resorption	13
3.1.2. Endogene Verteilung	14
3.1.3. Speicherung	15
3.1.4. Ausscheidung	16
3.2. Nebenwirkungen	18
3.2.1. Allgemeine Unverträglichkeitserscheinungen	18
3.2.2. Toxizität	19
3.2.3. Kreislauffeffekte	20
3.2.4. Wirkung auf die Atmungsorgane	24
3.2.5. Wirkung auf die Skelettmuskulatur	26
3.2.6. Wirkung auf sonstige Organe	33

	Seite
III. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	37
1. <u>Klinisches Wirkungsbild parenteral verabreichter Tetracycline bei Versuchstieren</u>	37
1.1. Wirkung bei der Maus	37
1.2. Wirkung bei der Ratte	38
1.3. Wirkung beim Kaninchen	38
2. <u>Wirkung der Tetracycline auf die Bronchialmuskulatur des Meerschweinchens</u>	40
2.1. Versuchstiere	40
2.2. Reagenzien	40
2.3. Lösungen	41
2.4. Versuchsdurchführung	41
2.5. Ergebnisse	42
3. <u>Wirkung der Tetracycline auf Herz und Kreislauf</u>	49
3.1. Wirkung auf die Herzfunktion	49
3.1.1. Versuchstiere	49
3.1.2. Reagenzien	49
3.1.3. Lösungen	50
3.1.4. Versuchsdurchführung	50
3.1.5. Ergebnisse	50
3.2. Wirkung auf den Blutdruck	55
3.2.1. Versuchstiere	55
3.2.2. Reagenzien	55
3.2.3. Lösungen	56
3.2.4. Versuchsdurchführung	56
3.2.5. Ergebnisse	57
4. <u>Wirkung der Tetracycline auf die Skelettmuskulatur</u>	59
4.1. Versuchstiere	59
4.2. Reagenzien	59

	Seite
4.3. Lösungen	60
4.4. Versuchsdurchführung	61
4.5. Ergebnisse	61
5. <u>Versuche zur Antagonisierung der Tetra-</u> <u>cyclinnebenwirkungen</u>	67
5.1. Antagonisierung mit Calciumgluconat	67
5.1.1. Versuchstiere	67
5.1.2. Reagenzien	67
5.1.3. Versuchsdurchführung	68
5.1.4. Ergebnisse	68
5.1.4.1. Antagonisierung der PMT-Wirkung	68
5.1.4.2. Antagonisierung der Chlortetracy- clinwirkung	75
5.1.4.3. Antagonisierung der Oxytetracyclin- wirkung	77
5.1.4.4. Antagonisierung der Tetracyclin- wirkung	79
5.2. Antagonisierung mit Adrenalin	82
5.2.1. Versuchstiere	82
5.2.2. Reagenzien	82
5.2.3. Lösungen	82
5.2.4. Versuchsdurchführung	83
5.2.5. Ergebnisse	83
5.3. Antagonisierung mit Antihistaminika	89
5.3.1. Versuchstiere	89
5.3.2. Reagenzien	89
5.3.3. Lösungen	89
5.3.4. Versuchsdurchführung	89
5.3.5. Ergebnisse	90

	Seite
IV. <u>DISKUSSION</u>	95
V. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	99
<u>SUMMARY</u>	
VI. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	101
<u>LEBENS LAUF</u>	

Meinem Großvater
König Blay VII von Nzima
gewidmet

I. EINLEITUNG

Unter Tetracyclinen versteht man eine Reihe von Antibiotica, welchen die Grundstruktur des Tetracyclins gemeinsam ist. Sie sind von großer praktischer Bedeutung für die Bekämpfung von Infektionskrankheiten.

Tetracycline sind früher vornehmlich oral verabreicht worden und haben dabei als Nebenwirkungen u.a. eine Schädigung der Darmflora und allergische Reaktionen hervorgerufen (61, 65, 102, 105).

Mit der Entwicklung von verträglicheren parenteral applizierbaren Präparaten - ein Beispiel ist das von SIEDEL et.al. (108) entdeckte Pyrrolidino-methyl-tetracyclin - wurden weitere Nebenwirkungen bekannt. So sind Berichte über eine Blutdrucksenkung nach intravenöser Tetracyclinverabreichung keine Seltenheit (86, 115). Sie wird meist nach zu schneller Injektion beobachtet. Ihre Ursache ist nicht bekannt.

Weitgehend unbekannt ist das Spektrum sonstiger potentieller Nebenwirkungen parenteral applizierter Tetracycline bzw. deren Zustandekommen. Als Beispiel sei eine wiederholt diskutierte neuromuskulär-blockierende Wirkung erwähnt (11, 45, 54, 64, 74, 93, 131).

Aus diesen Gründen sind experimentelle Untersuchungen durchgeführt worden mit dem Ziel, einen Beitrag zur Kenntnis der Nebenwirkungen von parenteral applizierten Tetracyclinen zu leisten.

II. LITERATUR

1. Historische Entwicklung der Tetracycline

"Aureomycin" wurde als erstes einer Reihe von Antibiotica, welche später die Bezeichnung "Tetracycline" erhielten, im Jahre 1948 von DUGGAR (35) in den LEDERLE LABORATORIES aus *Streptomyces aureofaciens* isoliert. Durch langwieriges "Screening" von mehreren tausend Erdbroben aus allen Teilen der Welt, gelang Mitarbeitern der Firma PFIZER & Co. schon ein Jahr später die Isolierung eines aktiven Actinomyceten-Stammes, der *Streptomyces rimosus* genannt wurde. Aus diesem Actinomyceten-Stamm gewannen FINLAY et. al. (42) das "Terramycin".

Die Aufstellung der Strukturformel für "Terramycin" folgte wenige Jahre später und ermöglichte die Erarbeitung der Strukturformel des "Aureomycins", das sich von "Terramycin" nur durch das Fehlen einer OH-Gruppe und das Vorkommen eines Chloratoms unterscheidet. Ersteres wurde dementsprechend Oxytetracyclin, letzteres Chlortetracyclin genannt (56).

Durch katalytische Hydrierung gelang es BOOTHE et.al. (17) sowie CONOVER et.al. (24), das Chloratom des "Aureomycins" abzuspalten. Man erhält dabei das Tetracyclin, das Grundgerüst dieser Antibiotica-Gruppe (19, 25, 36). MINIERI et.al. (79) entwickelten später die Biosynthese von Tetracyclin, welches bald unter dem Handelsnamen "Achromycin[®]" bekannt wurde. Schließlich gelang es, bei der Herstellung des Chlortetracyclins das *Streptomyces aureofaciens* so zu beeinflussen, daß große Mengen Tetracyclin gebildet wurden (19).

Die nach der Entdeckung der Tetracycline in verschiedenen Forschungslaboratorien unternommenen Versuche, durch chemische Abwandlung des Tetracyclin-Moleküls neue, verträglichere und wirksamere Präparate zu erhalten, blieben im allgemeinen erfolglos, da die gewonnenen Derivate unwirksam oder weitgehend unwirksam waren. Durch die Aminomethylierung des Tetracyclins gelang es jedoch SIEDEL et.al. (108) bei den Farbwerken HOECHST, neue, sehr gut wasserlösliche, wirksame Derivate zu erhalten, von welchen besonders das Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (PMT; Reverin[®]) als erstes gut verträgliches Injektionspräparat der Tetracyclin-Reihe Bedeutung erlangte.

Die Isolierung von Tetracyclin-Derivaten der 6-Desmethyl-Reihe aus Fermentationslösungen einer Mutante von *Streptomyces aureofaciens*, führt zur Entwicklung des 7-Chlor-6-desmethyl-tetracyclins (Desmethyl-Chlortetracyclin; Ledermycin[®], Declomycin[®]), welches Anwendung in der oralen Therapie gefunden hat (49, 72).

Ein weiteres mikrobiologisch aktives Tetracyclin-Derivat, das 6-Desoxy-6-desmethyl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin (Metacyclin; Rondamycin[®]) wurde durch Partialsynthese aus Tetracyclin gewonnen (14).

Unter den jüngsten Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Tetracycline sind 6-Desoxy-5-hydroxy-tetracyclin (Doxycyclin) und 7-Dimethylamino-6-desoxy-6-desmethyl-tetracyclin (Minocyclin) zu erwähnen (30, 73, 80).

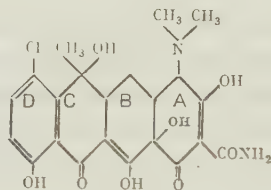
2. Chemie der Tetracycline

2.1. Chlortetracyclin

Reine Chlortetracyclin-Base (20) ist eine goldgelbe, kristalline Substanz mit amphoterem Verhalten, deren Schmelzpunkt bei 168 - 169 °C liegt. Therapeutisch finden das bitterschmeckende Hydrochlorid (Schmelzpunkt 210 °C) und das geschmacksfreie Calciumsalz Anwendung.

Summenformel: $C_{22}H_{23}O_8N_2Cl$ Base
 $C_{22}H_{23}O_8N_2Cl \cdot HCl$ Hydrochlorid

Strukturformel:



Molekulargewicht: 478,9 Base
515,4 Hydrochlorid

Chlortetracyclin ist chemisch 7-Chlor-4-dimethylamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-2-naphthacencarboxamid; es kann unter Zugrundelegung des Tetracyclins auch als 7-Chlortetracyclin bezeichnet werden.

Löslichkeit und Stabilität

Die Löslichkeit des Chlortetracyclin-Hydrochlorids in Wasser beträgt 0,5 - 0,6 mg/ml bei 25 °C. Der pH-Wert der wäßrigen Lösung liegt bei 2,8 - 2,9. Die Lösung ist in einer Konzentration von

2 mg/ml bei 4 °C sowie Zimmertemperatur bis zu 3 Stunden stabil. Bei 37 °C verliert die Lösung rund 50 % ihrer Aktivität in 24 Stunden. Besonders ausgeprägt ist die Inaktivierung im alkalischen Milieu. Bei einer Lösung mit einem pH-Wert 7 konnte nach 10 Stunden ein 65 %iger, bei pH 8 sogar 92 %iger Wirksamkeitsverlust festgestellt werden (20). Chlortetracyclin zeigt eine schlechte Hitzestabilität, denn durch 15 Minuten langes Erhitzen auf 100 °C wird es in einer Lösung von pH 2,5 zu 64 % und in einer solchen von pH 7 und 9 zu 98 % zerstört.

Eine bemerkenswerte Eigenschaft des Chlortetracyclins ist seine Fähigkeit, in alkalischem Milieu mit bestimmten 2- und 3-wertigen Metallionen, besonders Mg, Ca, Co, Ni, Cu und Sr, stabile, gelbliche Komplexe zu bilden. Mit Zn, Cd, Mn, Ba, Hg und Pb findet keine Komplexbildung statt (85, 99).

Die Affinität des Antibioticums zu Ca^{++} und Co^{++} ist so groß, daß OXFORD (85) hieraus eine kolorimetrische Methode zur Bestimmung des Aureomycins entwickeln konnte. Mit ihr können Spuren von Calcium neben Magnesium, bzw. Cobalt neben Nickel, in einer Magnesium- bzw. Nickellösung nachgewiesen werden.

2.2. Oxytetracyclin

Wie erwähnt, unterscheidet sich die chemische Struktur von Oxytetracyclin und Chlortetracyclin durch eine Hydroxygruppe in Ring B (Oxytetracyclin) bzw. ein Chloratom in Ring D (Chlortetracyclin) (101).

Oxytetracyclin ist eine blaßgelbe, kristalline, amphotere Substanz von bitterem Geschmack. Sein Schmelzpunkt liegt bei 184,5 - 185,5 °C.

100 °C zerstört bei pH 2,5 zu 63 % und bei pH 7,0 zu 93 %.

Wie Chlortetracyclin besitzt auch Oxytetracyclin komplexbildende Eigenschaften mit 2- bzw. 3-wertigen Metallionen (3). Oxytetracyclin bildet mit Calciumchlorid verschiedene Komplexe, die in Methanol löslich sind, und von denen die Verbindung (Oxytetracyclin)₄·Calciumchlorid, rein dargestellt wurde sowie therapeutisch Verwendung fand.

2.3. Tetracyclin

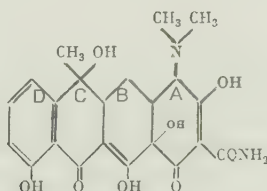
Tetracyclin ist ein feines, gelbes, geruchloses, kristallines, amphoterer Pulver von bitterem Geschmack (17).

Der isoelektrische Punkt liegt bei pH 4,8. In der Therapie finden die Base (Schmelzpunkt 170 - 175 °C) und das Hydrochlorid (Schmelzpunkt 214 °C) Anwendung.

Summenformel: $C_{22}H_{24}O_8N_2$ Base

$C_{22}H_{24}O_8N_2 \cdot HCl$ Hydrochlorid

Strukturformel:



Molekulargewicht: 444,4 Base

481,0. Hydrochlorid

Tetracyclin ist chemisch 4-(Dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-2-naphthacencarboxamid.

Löslichkeit und Stabilität

Die reine Base und das Hydrochlorid unterscheiden sich in ihrer Wasserlöslichkeit. Die Base hat eine Löslichkeit von 1,7 mg/ml, das Hydrochlorid von 10,9 mg/ml bei 26,5 °C (125). Die wäßrige Lösung des Tetracyclins ist bei neutralem und alkalischem pH-Wert stabiler als die von Chlortetracyclin und Oxytetracyclin. Auch gegenüber Hitzeeinwirkung sind wäßrige Tetracyclin-Lösungen stabiler als Chlortetracyclin- und Oxytetracyclinlösungen. Die Tetracyclin-Base verträgt 15 Minuten langes Erhitzen auf 100 °C ohne wesentliche Aktivitätsminderung (68).

In wäßriger Lösung von pH 2,5 wird die Base bei gleicher Behandlung zu 45 %, bei pH 7 zu 55 % und bei pH 9 zu 63 % inaktiviert.

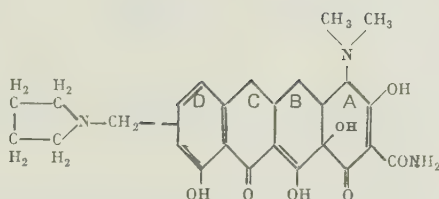
Im Gegensatz zu Chlortetracyclin wird Tetracyclin in seiner Aktivität durch Serum nicht beeinflusst. Mit Metallionen bildet Tetracyclin wie Chlortetracyclin und Oxytetracyclin verschiedene Komplexe (3, 85).

2.4. Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (PMT)

Pyrrolidino-methyl-tetracyclin kristallisiert in hellgelben, feinen Nadelchen, deren Schmelzpunkt 162 bis 165 °C beträgt. Der isoelektrische Punkt liegt bei pH 7,9.

Summenformel: $C_{27}H_{33}O_8N_3$

Strukturformel:



Molekulargewicht: 527,3

PMT ist chemisch 4-(Dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-n-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-naphthacencarboxamid; es kann unter Zugrundelegung des Tetracyclins als N-(1-pyrrolidinylmethyl)-tetracyclin bezeichnet werden.

Löslichkeit und Stabilität

Als wesentlichste Eigenschaft des PMT gilt seine Wasserlöslichkeit; sie beträgt 1250 mg/ml Wasser (108).

Da PMT, wie die meisten Tetracycline, eine amphotere Substanz ist, bildet es mit Säuren wie mit Basen Salze. Mit Hilfe der Salzbildung kann der pH-Wert der wäßrigen Lösung von PMT auf jeden gewünschten Wert eingestellt werden, was für die klinische Verwendung von entscheidender Bedeutung ist.

Die Stabilität der wäßrigen Lösung erhöht sich mit der Verschiebung des pH-Wertes nach dem sauren Bereich. Bei pH 5, der durch Zusatz von geringen Mengen an organischen Säuren erreicht wird, sind wäßrige Lösungen mehrere Stunden lang bei Luftzufuhr ohne Farbänderung haltbar. Die Temperatur-Sta-

bilität von PMT gleicht der des Tetracyclins. Bei Temperaturen von 5 °C läßt sich im Verlauf von 21 Tagen keine Wirkungseinbuße erkennen (108).

PMT besitzt, wie die o.g. Tetracycline, ein beachtliches Komplexbildungsvermögen mit 2- bzw. 3-wertigen Metallen.

2.5. Chelatbildende Eigenschaften der Tetracycline

Bei der Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Tetracycline spielt die komplexbildende Eigenschaft dieser Antibiotica mit 2- bzw. 3-wertigen Metallionen eine große Rolle. Obwohl eine Komplexbildung in-vitro nicht ohne weiteres in-vivo stattfinden muß, gibt es in diesem Fall überzeugende Beweise für eine Chelatbildung der Tetracycline mit dem Calcium des Organismus (22). Eine der schwerwiegendsten dabei auftretenden Nebenwirkungen der Tetracycline ist eine Verfärbung der Zähne und eine Störung der Zahnentwicklung im Kindesalter, wenn Tetracycline an Schwangere oder Neugeborene verabreicht werden (30, 123). Ursache ist die Affinität der Tetracycline zu Ca-Ionen und eine damit zusammenhängende Wechselwirkung mit Calcifizierungsprozessen in allen Organen des Körpers, einschließlich Karzinomen. Auf dieser Basis wurden Methoden zur Früherkennung von Magenkarzinomen entwickelt (60). Das gebundene Tetracyclin fluoresziert im UV-Licht, und die Fluoreszenz zeigt, daß das Calcium in Chelatform vorliegt. BUYSKE und EISNER (22) konnten nach parenteraler Applikation von Tetracyclin an Ratten noch 6 % der gesamten Tetracyclin-Menge nach einer Woche im Skelett quantitativ nachweisen. Auch die bei Schwangeren zu beobachtenden, ausgesprochen schweren toxischen Nebenwirkun-

gen sind zumeist auf eine Belastung des ohnehin stark beanspruchten Calciumhaushaltes zurückzuführen.

Die Stabilität der Metallkomplexe von Tetracyclin nimmt nach ALBERT (3) in folgender Reihe ab: Fe^{3+} , Al^{3+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} . Die Stabilität dieser Komplexe wird im sauren pH-Bereich erhöht. So erklärt sich die bessere Löslichkeit der Tetracyclin-Base in sauren Calciumchloridlösungen.

Aller Wahrscheinlichkeit nach gibt es verschiedene Formen von Calcium-Tetracyclin-Komplexen, z.B. $(\text{Terramycin})_4 \cdot \text{CaCl}_2$, $(\text{Terramycin})_2 \cdot \text{CaCl}_2$ und $\text{Terramycin} \cdot \text{CaCl}_2$. Hiervon konnte die Verbindung $(\text{Terramycin})_4 \cdot \text{CaCl}_2$ rein dargestellt und isoliert werden (85, 101). ALBERT (4) vermutet zunächst die Bildung eines 1:1 Komplexes, der unter Verschiebung des pH-Wertes in den sauren Bereich in einen 2:1 Komplex (2 Moleküle Tetracyclin zu 1 Molekül Calciumchlorid) übergeht. Es wird für wahrscheinlich gehalten, daß die phenolische OH-Gruppe in Ring D des Tetracyclinmoleküls die Hauptrolle bei der Komplexbildung spielt.

Die Komplexbildung mit Calcium und anderen Metallen scheint einen gewissen Einfluß auf die Tetracyclinwirkung im Organismus auszuüben. So hat die Komplexbildung mit Aluminium eine Minderung der toxischen Nebenwirkungen der Tetracycline zur Folge (91). Wie bei den Aminoglykosiden (58) setzt auch Calcium die akute Toxizität der Tetracycline herab (59). Dies geschieht durch Einschränkung der Tetracyclinresorption aus dem Verdauungskanal bei peroraler Verabreichung und rasche Deponierung im Knochengewebe nach parenteraler Applikation (22,99).

Von Interesse sind auch die Tetracyclin-Komplexe mit anderen Metallen. Das Zink z.B. kommt in der Bauchspeicheldrüse vor, und es mag kein Zufall sein, daß bei Diabetikern und Personen mit nekrotischen Prozessen im Pankreas nach der Zufuhr von Tetracyclinen schwere Veränderungen im Blutzuckerspiegel zu beobachten sind. MILLER (77, 78) berichtet über zwei Diabetiker, die nach oraler Einnahme von Oxytetracyclin innerhalb einer Stunde hypoglykaemische Symptome entwickelten.

Auch für die Resorption und Verwertung von Spurenelementen könnte die Komplexbildung der Tetracycline von Bedeutung sein. Beispielsweise ist COCKING (23) der Auffassung, daß die wachstumsstimulierende Wirkungskomponente der Tetracycline auf einer Resorptionsverbesserung von Spurenelementen nach Chelatbildung beruht.

Nach HIGUCHI (53) erstreckt sich die Komplexbildung der Tetracycline auf aromatische Hydroxy-, Amino- und Carboxyverbindungen, Pyridinverbindungen, Vitamine, Aminosäuren und Metalle.

3. Pharmakologie der Tetracycline

3.1. Pharmakokinetik

3.1.1. Resorption

Die Resorption aller therapeutisch verwendeten Tetracycline nach subcutaner oder intramuskulärer Applikation ist sehr gut und führt schon innerhalb einer halben Stunde zu hohen Blutspiegelkonzentrationen. 15 Minuten nach der intravenösen Gabe von 275 mg PMT an Menschen konnten Serumkonzentrationen von 13 - 14 mcg/ml gemessen werden. Die Konzentration lag nach 1 Stunde noch bei 7 - 8 mcg/ml, nach 8 Stunden bei 1,8 - 2,2 mcg/ml und nach 24 Stunden bei 0,6 - 0,8 mcg/ml Serum (33). Nach STRAUCH und KOCH (110) führt eine Erhöhung der Einzeldosis von 275 auf 350 mg PMT nur zu einer kurzen, vorübergehenden Blutspiegelerhöhung in den ersten 15 Minuten nach der Applikation. Schon nach 30 Minuten, und erst recht danach, ließen sich keine Unterschiede mehr nachweisen.

Die intravenöse Applikation von Tetracyclin führt zu höheren Serumkonzentrationen als sie mit Chlortetracyclin erreichbar sind (43). Die einmalige intravenöse Infusion von 500 mg Tetracyclin beim Menschen ergibt nach 30 Minuten eine Serumkonzentration von 20 - 24 mcg/ml. Nach 1 Stunde liegt der Serumwert um 9,0 mcg/ml, nach 6 Stunden um 5,7 mcg/ml und nach 24 Stunden sind keine meßbaren Mengen mehr im Serum nachweisbar (129). Die gleiche Chlortetracyclin-Dosis führt zu Serumkonzentrationen von 4 - 9 mcg/ml nach 1 Stunde und 4,5 mcg/ml nach 6 Stunden. 24 Stunden nach intravenöser Verabreichung sind kaum noch Spuren im Serum anzutreffen (46).

Nach intravenöser Verabreichung von 250 mg Oxytetracyclin an Menschen liegt der Serumspiegel um 16 mcg/ml nach 15 Minuten und um 1,5 mcg/ml nach 12 Stunden. Bei Erhöhung der Einzeldosis auf 500 mg läßt sich, wie im Fall des PMT zwar eine Erhöhung des Blutspiegelwertes in der ersten Stunde feststellen, während nach 12 Stunden fast der gleiche Wert wie bei der halben Dosis vorliegt.

3.1.2. Endogene Verteilung

Die Verteilung der Tetracycline in Körperflüssigkeiten und Geweben nach parenteraler Applikation unterscheidet sich vor allem hinsichtlich der Diffusion in den Liquor cerebrospinalis.

PMT diffundiert sehr schnell nach intravenöser Gabe in den Liquor, wobei die Konzentration etwa 20 - 50 % der Serumkonzentration beträgt (90). Tetracyclin diffundiert schneller in den Liquor als Chlor- bzw. Oxytetracyclin. WOOD et.al. (130) fanden nach intravenöser Zufuhr von 500 mg bei Erwachsenen Werte von 0,15 - 0,62 mcg/ml, wobei schon die ersten nachweisbaren Mengen nach einer Stunde im Liquor vorhanden waren. Die Oxytetracyclin-Diffusion in den Liquor ist gering, jedoch bei Entzündung der Meningen beschleunigt. Chlortetracyclin diffundiert am schlechtesten in den Liquor (130).

Die Tetracycline werden in viele Organe und Gewebe verteilt: in die Galle, Synovial-, Pleural- und Peritonealflüssigkeit, Leber, Niere, Milz und Placenta (71, 122). Die höchste Konzentration an Tetracyclinen erscheint in der Galle. Hier kann sie 8 - 10 mal höher sein als im Serum.

Nach SIROTA und SALZMANN (109) werden 70 % einer oral gegebenen Chlortetracyclinmenge im Serum an

Plasmaalbumine gebunden.

Die Bindungskonstanten der Tetracycline sind nach SCHOLTAN und SCHMID (106) sehr niedrig; sie betragen bei Tetracyclin 0,33; Oxytetracyclin 0,30; Chlortetracyclin 1,85 und PMT 1,55.

Für die Bindung der Antibiotica an Serumeiweißkörper ist das Vorkommen von aromatischen Kernen und reaktionsfähigen Gruppen im Molekül wichtig. Tetracyclin, ebenso wie Oxytetracyclin, enthält ein mehrkerniges Ringsystem, von welchem jedoch nur der Ring D aromatischen Charakter besitzt. Ihre Bindungsstärke ist aus diesem Grund sehr gering. Wird beim Tetracyclin ein Wasserstoffatom durch die Pyrrolidinomethylgruppe ersetzt, so steigt die Bindungskonstante von 0,33 auf 1,55 an. Die Substitution eines H-Atoms des aromatischen Kerns durch Chlor führt zu einer erheblichen Zunahme der Eiweißbindung des Chlortetracyclins und einer Erhöhung der Bindungskonstanten von 0,33 bis auf 1,85.

3.1.3. Speicherung

Es hat den Anschein, als würde ein Teil der parenteral applizierten Tetracycline im Körper zurückgehalten werden, denn nach KELLY und BUYSKE (59) beträgt die in Urin und Faeces ausgeschiedene Menge an Tetracyclin in 24 Stunden nur 59,8 % des applizierten Tetracyclin-Hydrochlorids. Im Laufe einer Woche erhöht sich dieser Anteil auf 93,3 % der applizierten Menge. Angesichts der komplexbildenden Eigenschaft dieser Antibiotica-Gruppe mit 2- bzw. 3-wertigen Metallionen, insbesondere mit Calcium, liegt es nahe, daß ein Teil des Antibiotiums im Skelett gebunden wird. BUYSKE und EISNER

(22) konnten in Experimenten mit Ratten 6 % der parenteral applizierten Tetracyclin- und Chlortetracyclinmenge in den Knochen des Skeletts feststellen. 24 Stunden nach einmaliger intraperitonealer Gabe von 150 mg Chlortetracyclin pro kg Ratte fanden sie 186 mcg/g Knochen im Skelett. Die Blutspiegelkonzentration betrug zu diesem Zeitpunkt 35 mcg/ml. Im Verlauf einer Woche nahm dann die Konzentration im Knochen auf ca. 100 mcg/g ab.

3.1.4. Ausscheidung

Nach parenteraler Applikation werden die Tetracycline hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Schon eine Stunde nach der Applikation sind sie im Urin nachweisbar. Außerdem treten sie in die Galle über. Die Gallespiegel können in den ersten drei Stunden nach der Applikation höher sein als die Urinspiegel. CUNNINGHAM et.al. (28) konnten bei intravenöser Gabe Konzentrationen von 147 mcg/ml Galle messen.

In der Kaninchenniere wird Tetracyclin offenbar zu etwa 50 % durch die Tubuli sezerniert. Diese Annahme wird durch die Feststellung von BÖTTIGER (18) gestützt, welcher Tetracyclin in den Tubuluszellen in hoher Konzentration nachweisen konnte. Chlortetracyclin wird dagegen zu 35 - 45 % durch Glomerularfiltration eliminiert, wobei die Urinkonzentration derjenigen des Plasmas proportional ist (109). Oxytetracyclin wird ebenfalls relativ stark (10 - 30 %) mit dem Harn ausgeschieden (126). 30 Minuten nach intravenöser Applikation ist es dort nachweisbar.

Die Gesamtausscheidung von PMT in 24 Stunden

liegt zwischen 50 und 55 % einer intravenösen Einzeldosis (110). Bei einmaliger intravenöser Gabe von 250 mg Reverin[®] liegt die PMT-Konzentration im Urin nach 2 Stunden 10 - 50 mal höher als im Blut. Die Durchschnittskonzentration im Urin fällt in den folgenden 24 Stunden langsamer ab als die Blutkonzentration. 25 % der applizierten PMT-Menge wird schon in den ersten 2 Stunden im Urin ausgeschieden. Wie bei den anderen Tetracyclinen besteht bei PMT eine Beziehung zwischen der Höhe der Blutspiegel und der Höhe der Urinspiegel.

3.2. Nebenwirkungen

3.2.1. Allgemeine Unverträglichkeitserscheinungen

Die parenterale Tetracyclin-Anwendung wurde lange Zeit durch eine ungenügende Verträglichkeit der Präparate belastet. Infolge stark saurer pH-Werte der Handelszubereitungen konnten intravenöse Injektionen nur mit großen Mengen an Lösungsmitteln bei sehr langsamer Injektion oder in Form von Infusionen verabreicht werden. Mehrfach wurde über Venenreizungen, Thrombosen am Injektionsort und Unverträglichkeitserscheinungen wie Schwindel, Kreislaufkollaps, Hitzegefühl und Tachykardie berichtet (16, 20, 51, 86). Sie ereigneten sich besonders dann, wenn die Injektionen zu rasch erfolgten. Bei Anwendung der im alkalischen Milieu stabilisierten Präparate wurden gelegentlich tetanische Krampfstöße beobachtet (16). Intramuskuläre Injektionen führten in zahlreichen Fällen zu lokalen Schmerzen, gelegentlich sogar zu Infiltraten oder Nekrosen, sodaß diese Darreichungsart nicht empfohlen wird (34, 37, 71). Auch in der Veterinärmedizin sind tödlich verlaufende Zwischenfälle nach Tetracyclin-Applikation bekannt. ANDERSON et.al. (6) berichteten ausführlich über Pferde, die nach der intravenösen Applikation von Oxytetracyclin zusammengebrochen und verendet waren.

Die Ursache der Schmerzhaftigkeit und schlechten lokalen Verträglichkeit von Tetracyclin, Chlortetracyclin und Oxytetracyclin ist unter anderem auf ihre lokale Reizwirkung - z.T. bedingt durch unphysiologische pH-Werte ihrer wäßrigen Lösungen - zurückzuführen. Die gute Wasserlöslichkeit

des PMT im Vergleich zu den übrigen Tetracyclinen ermöglicht dagegen die Herstellung wäßriger Lösungen in jedem gewünschten pH-Bereich. Schmerzhaftigkeit, lokale Unverträglichkeit, einschließlich Thrombophlebitiden, sind bei einer PMT-Anwendung nicht zu beobachten (32, 52). Als Nebenwirkung wurde von gesunden Menschen über das Auftreten eines ätherischen Geschmacks auf der Zunge im Laufe der Injektionsdauer berichtet (16).

3.2.2. Toxizität

Die Toxizität von Tetracyclin, Oxytetracyclin und Chlortetracyclin weist keine besonderen Unterschiede auf. Für Chlortetracyclin fanden HARNED et.al. (51) sowie CUNNINGHAM et.al. (28) bei intravenöser Gabe eine LD_{50} von 115 - 155 mg/kg Maus. P'AN et.al. (86) stellten für das Oxytetracyclin eine LD_{50} von 153 - 219 mg/kg Maus fest, während ENGLISH et.al. (38) sowie CUNNINGHAM et.al. (28) bei weißen Mäusen eine LD_{50} von 162 - 170 mg/kg für das intravenös applizierte Tetracyclin-Hydrochlorid ermittelten.

Für PMT stellten HERGOTT und THER (52) eine LD_{50} von 140 mg/kg Ratte bei intravenöser Applikation fest und fanden für Tetracyclin-Hydrochlorid eine LD_{50} von 130 mg/kg Ratte. Die Toxizitätsbestimmung an Mäusen nach intravenöser Applikation ergab mit jeweils 150 mg/kg Maus zwischen Tetracyclin-Hydrochlorid und PMT keinen Unterschied. Das zeigt, daß durch chemische Abwandlung des Tetracyclinmoleküls die Toxizität nicht wesentlich beeinflußt wird.

An dieser Stelle sei vermerkt, daß Reverin[®], ein handelsübliches Präparat des PMT, nach intravenöser Gabe eine LD_{50} von ca. 75 mg/kg Maus und 93 mg/kg

Ratte aufweist (116). Der Grund dafür ist möglicherweise, daß das Präparat Magnesiumgluconat als Adjuvans enthält und dadurch toxischer wird.

Toxische Wirkungen im engeren Sinne sind in den üblichen therapeutischen Dosierungen bei keinem Tetracyclin-Derivat beobachtet worden. Untersuchungen von HERGOTT und THER mit PMT (52), ENGLISH et. al. mit Tetracyclin (38), BRYER und SCHOENBACH mit Chlortetracyclin (20) und P'AN et.al. mit Oxytetracyclin (86) haben bewiesen, daß die Tetracycline bei therapeutischer Dosierung nach intravenöser Applikation im Laufe mehrerer Wochen keine toxischen Symptome an Organen, besonders Nieren und Leber, hervorrufen.

3.2.3. Kreislauffeffekte

Die Tetracycline sind heute, 25 Jahre nach der erstmaligen Verwendung von Chlortetracyclin, in der klinischen Therapie unentbehrlich. Bei der Wichtigkeit dieser Präparate ist es überraschend, daß deren Nebenwirkungen am Kreislauf nach parenteraler Applikation erst seit kurzem unter standardisierten Bedingungen untersucht wurden (63, 115). Die Bedeutung einer Klärung dieser Kreislauffeffekte besteht darin, daß die Tetracycline häufig parenteral angewendet werden müssen, wenn Patienten zu einer oralen Aufnahme unfähig sind, z.B. im Koma oder Delirium, bei Schwerkranken oder frisch Operierten; also in Fällen, wo es darauf ankommt, schnell hohe Serumspiegelwerte zu erzielen. Schon bei der intravenösen Verabreichung des ersten Tetracyclins berichteten HARNED et.al. (51) über Blutdruckabfall nach schneller Applikation des Chlortetracyclins. Inzwischen sind sol-

che Berichte bei allen Tetracyclin-Derivaten beschrieben worden.

Nach AMANN (5) sind die nach intravenöser Gabe von basischen Antibiotica auftretenden Nebenerscheinungen, wie Paraesthesien im Gesicht und an den Gliedmaßen, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel und leichter Blutdruckabfall, auf eine endogene Histaminfreisetzung zurückzuführen. Eine solche Histaminfreisetzung fand AMANN bei Polymyxin-B, Streptomycin, Dihydrostreptomycin, Kanamycin, Neomycin und Tetracyclin in abnehmender Stärke.

Histamin erzeugt beim Menschen, wie auch beim Hund und bei der Katze, eine starke Vasodilatation mit Abfall des arteriellen Blutdruckes. Der Wiederanstieg des arteriellen Druckes, der meist innerhalb weniger Minuten erfolgt, hängt von den Gegenregulationsmechanismen sowie der Geschwindigkeit der Histamininaktivierung ab. Gegenregulatorisch kommt es zu einer Tachykardie, sowie zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens. Eine Reihe organischer Basen sind in der Lage, Histamin aus den Mastzellen freizusetzen und dabei die gleichen Reaktionen auszulösen wie die Injektion von Histamin: Hautrötung, Hypotension, Bronchokonstriktion und Magensaftsekretion. Mit Ausnahme der Magensaftsekretion sind diese Reaktionen durch Antihistaminika in unterschiedlichem Maße hemmbar (48, 82). Nach einer stärkeren Histaminfreisetzung besteht mehrere Stunden lang ein refraktärer Zustand, sodaß nach erneuter Gabe des Liberators kaum noch Histamin frei wird. Zur Histaminfreisetzung muß der Liberator eine gewisse Schwellenkonzentration überschreiten. Dies erklärt die Beobachtung, die auch häufig bei der intravenösen Tetracyclin-Gabe

gemacht wird, daß eine schnelle Injektion eines Liberatoris Histamin freizusetzen vermag, während die gleiche Dosis bei langsamer Injektion wirkungslos bleibt (88). Bezüglich der Blutdrucksenkung vermutet AMANN (5), unabhängig von der Histaminfreisetzung, einen direkten Effekt auf das Vasomotorenzentrum durch die intravenöse Gabe der basischen Antibiotica. Eine ganglienblockierende (21), blutdrucksenkende Wirkung der Aminoglykosid-Antibiotica ist nachgewiesen worden und soll durch Ca^{++} günstig zu beeinflussen sein (CORRADO: 25, 27).

In ihren Untersuchungen über die Kreislaufwirkungen von PMT und Doxycyclin bei Katzen und Kaninchen machten TAUBERGER et.al. (115) Beobachtungen, die auf eine Histamin-freisetzende Wirkung der Tetracycline hindeuten. Mit 4 - 8 mg/kg der Antibiotica - entsprechend der ein- bis zweifachen therapeutischen Einzeldosis - erzielten sie bei der Injektion in 15 - 20 Sekunden eine flüchtige Blutdrucksenkung mit Herzfrequenzverlangsamung und Störungen der Spontanatmung. Da diese Erscheinungen auch an dekaptierten bzw. bivagotierten Katzen zu beobachten waren, ist vermutet worden, daß diese Effekte zumindest teilweise auf einem peripheren Angriffsmechanismus beruhen. Völlig überzeugend ist diese Interpretation allerdings nicht, da die Blutdrucksenkung eine Folge der depressiven Herzwirkung sein kann. Im Gegensatz zur raschen Zufuhr wurden innerhalb von 2 Minuten erfolgende intravenöse Injektionen der gleichen Dosis beider Tetracycline von Katzen gut vertragen. Die von TAUBERGER et.al. (115) beobachtete leichte Blutdruckerhöhung beim Kaninchen nach rascher Injektion der Tetracycline ist eine weitere Bestäti-

gung für eine Histaminfreisetzung. Denn die Reaktionen verschiedener Tierspezies auf Histamin variieren stark. Im Gegensatz zu Mensch, Hund und Katze wird bei den Nagetieren ein Blutdruckanstieg beobachtet (104).

SWAIN et.al. (112, 113) berichten über eine direkte negativ-inotrope Wirkung der Tetracycline auf das isolierte Herz des Hundes und erklären diese Wirkung mit einer Bindung des Calciums durch das Tetracyclinmolekül in diesem Organ. Es wäre dann zu erwarten, daß bei Personen mit Calciummangel oder überlastetem Calciumhaushalt, die Verabreichung hoher Tetracyclindosen tetanische Erscheinungen hervorrufen kann. Dies ist auch des öfteren bei Schwangeren und vegetativ labilen Personen beobachtet worden (16, 127).

Eine interessante Beobachtung machten BOHN und KOCH (15) bei intravenöser Verabreichung von Reserpin[®] an Kranke, die an einer mit Hochdruck einhergehenden Pyelonephritis litten. PMT konnte diese manchmal jahrelang anhaltende Hypertonie so günstig beeinflussen, daß der Blutdruck nicht nur auf seinen alten Wert zurückfiel, sondern diesen Wert für die Dauer der Behandlung und mehrere Monate darüberhinaus aufrechterhielt. Während der intravenösen PMT-Behandlung kam es bei 29 von insgesamt 71 Kranken zu einem Abfall des systolischen und diastolischen Blutdruckes auf normale oder fast normale Werte. Klinisch und röntgenologisch normalisierten sich Herzgröße, EKG und Blutsenkung.

3.2.4. Wirkung auf Atmungsorgane

Wenn die Blutdrucksenkung, die nach intravenöser Gabe der Tetracycline zu beobachten ist, auf eine Histaminfreisetzung zurückzuführen ist (5, 63, 115), dann ist eine bronchokonstriktorische Wirkung der Tetracycline nicht auszuschließen. Ein histaminbedingter Bronchospasmus wurde jedoch bisher nicht beobachtet. Wie KREKELER et.al. (63) bei Versuchen an Gesunden und Bronchitikern feststellen konnten, führt die intravenöse Gabe therapeutischer Dosen von PMT bzw. Doxycyclin zu einer Zunahme der Atemfrequenz und Abnahme des Atemminutenvolumens sowie einer Abnahme der Sauerstoffaufnahme und des arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckes. Bei Asthmatikern können dagegen bronchospastische Reaktionen nach Tetracyclinverabreichung auftreten. FELLNER und BAER (41) berichten von einem Asthmatiker, der nach oraler Verabreichung von Tetracyclin dyspnoetische Reaktionen zeigte, die nach Applikation von Adrenalin verschwanden.

Nach BENZI et.al. (10) besteht die Möglichkeit, daß die Tetracycline eine direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur des Bronchialbaumes ausüben. Für diese direkte Wirkung machen die Autoren die 4-Epiderivate (Abbauprodukt) der Tetracycline verantwortlich. Je größer die Anzahl der im Molekül vorhandenen 4-Epiderivate ist, desto größer ist die Wirkung auf die Bronchialmuskulatur. Das PMT zeigte sich in dieser Hinsicht als das stärkste Tetracyclin-Derivat. Die Wirkung läuft in drei deutlich abgegrenzten Phasen ab:

- a. Hyperventilation, deren Höhepunkt etwa 2 - 3 Minuten nach der intravenösen Gabe der Tetracycline

ne erreicht wird.

- b. Atemdepression, sie schließt sich an die erste Phase an und dauert, je nach Menge der enthaltenen 4-Epiderivate, 60 - 90 Minuten.
- c. Stadium der Kompensierung - mit Rückkehr zur normalen Atemfrequenz.

BENZI et.al. (10) fanden parallel zu den Atmungsvorgängen einen leichten Blutdruckabfall, der selbst bei künstlicher Beatmung der Versuchstiere auftrat. Die Autoren vermuten einen zusätzlichen zentralen Angriffspunkt der Tetracycline, da eine Vorbehandlung mit Antihistaminika, Sympatholytica, Parasympatholytica und Antiserotonica die Atmungsstörungen nicht beeinflussten. HERGOTT und THER (52) berichten auch über den Einfluß zentraler Atemanaleptica auf die Tetracyclindepression. Sie stellten fest, daß Pentetrazol die Toxizität erhöht, während zentraldämpfende Barbiturate an Kaninchen die PMT-Toxizität herabsetzen.

Hinsichtlich der Wirkung der 4-Epiderivate der Tetracycline auf die glatte Muskulatur berichten ARRIGONI et.al. (7), daß diese Abbauprodukte auch eine direkte Wirkung auf den Harnleiter ausüben, was eine Abnahme der Harnförderung zur Folge hatte. Die Wirkung erwies sich ebenfalls als drei-phasisch:

- a. starke Abnahme der Harnförderung nach 2 - 6 Minuten
- b. Rückkehr zur normalen Harnförderung nach 30 - 60 Minuten und
- c. geringere, aber persistierende Abnahme der Harnförderung für 60 - 120 Minuten.

Die Tetracycline scheinen in ihrer Wirkung auf die Atmung und den Kreislauf, unabhängig von der Histaminfreisetzung, eine direkte Wirkung auf die Bronchialmuskulatur und die Kreislaufmuskulatur auszuüben, wobei die Abbauprodukte des Tetracyclins - besonders die 4-Epiderivate - eine wichtige Rolle spielen dürften. Ein zentraler Angriffspunkt der Tetracycline ist bisher nicht nachgewiesen worden, aber auch nicht auszuschließen.

3.2.5. Wirkung auf die Skelettmuskulatur

Der erste Hinweis auf eine mögliche neuromuskulär blockierende Wirkung der Antibiotica stammt von MOLITOR (81), der schon 1946 über Atemlähmungen nach einer Streptomycin-Verabreichung berichtete. 1956 beschrieb PRIDGEN (98) tödlich verlaufende Atemlähmungen, die nach der intraperitonealen Applikation von Neomycin an frisch Operierten zu beobachten waren. Nach eingehendem Studium der von PRIDGEN berichteten Fälle, folgerte PITTINGER (94), daß die tödliche Wirkung des Neomycins auf eine Potenzierung des bei den Operationen verwendeten Äthers zurückzuführen sei.

Angesichts der schon damals bekannten "curareartigen" Wirkung von Äther, vermutete PITTINGER eine "curareartige" Wirkung von Neomycin. 1957 konnte VITAL-BRAZIL (118) in Tierversuchen unter standardisierten Bedingungen die "curareartige" Wirkung von Streptomycin überzeugend nachweisen. Seitdem ist die neuromuskulär blockierende Wirkung folgender Antibiotica nachgewiesen worden: Streptomycin (12,118,119), Neomycin (26,76,94,120), Kanamycin (11,83), Gentamycin (120,121), Paromomycin (1), Viomycin (2), Polymyxin A,B (2,84,95),

Colistin (2, 92), Colistinmethylsulfonat (47, 87), Lincomycin (12, 111) und Tetracyclin (11, 12, 64). Aus dieser Liste lassen sich drei Antibiotica-Gruppen differenzieren: Aminoglycoside, Polymyxine und Tetracycline. Lincomycin ist chemisch mit keiner dieser Gruppen verwandt, während Viomycin stark basische Eigenschaften zeigt und wie die Aminoglycoside eine Guanidin-Gruppe im Molekül enthält.

Die neuromuskulär blockierende Wirkung der Antibiotica äußert sich im Tierversuch in motorischen Lähmungen und Atemhemmungen bei hohen Dosen. Eine Vorbehandlung mit Äther oder d-Tubocurarin führt schon in kleinen Dosen wegen Potenzierung zur Atemlähmung (11, 12, 21, 96, 103, 121). An Nerv-Muskel-Präparaten erzeugen diese Antibiotica eine Hemmung der Acetylcholin induzierten Kontraktionen. Beim Menschen werden normalerweise meist respiratorische Störungen beobachtet, weil die zur totalen neuromuskulären Blockade führende Dosis kaum in der Therapie verabreicht wird. Allerdings können therapeutische Dosen dieser Antibiotica auch dann zur Atemlähmung führen, wenn eine Vorbehandlung mit curarisierenden Stoffen stattfindet. Umgekehrt ist auch möglich, daß Patienten, die sich in Behandlung mit diesen Antibiotica befinden, sehr empfindlich auf Muskelrelaxantien reagieren (12).

Bei Menschen mit Störungen an der neuromuskulären Endplatte, wie es bei der Myasthenia gravis der Fall ist, rufen die obengenannten Antibiotica krisenhafte Atemlähmungen hervor (39, 45, 54, 69, 74, 124, 131).

Für die Aminoglycosid-Antibiotica steht nach Untersuchungen von VITAL-BRAZIL (120), ELMQVIST (40) und PITTINGER (97) eine neuromuskuläre Wirkungs-

komponente fest. Diese Autoren halten einen präsynaptischen sowie postsynaptischen Angriffspunkt der Aminoglycosid-Antibiotica für wahrscheinlich. Präsynaptisch sollen diese Antibiotica, ähnlich dem Magnesium, eine kompetitive Verdrängung der Calciumionen bewirken, während sie postsynaptisch "curareartig" antidepolarisierend wirken. Die Summe dieser Effekte ist eine präsynaptische Hemmung der Acetylcholinfreisetzung und die postsynaptische Verhinderung der Depolarisation.

Der Mechanismus der Tetracyclinwirkung an der Skelettmuskulatur ist noch ungeklärt. Die Wirkung selbst haben BEZZI und GESSA (11) sowie KUBIKOWSKI und SZRENIAWSKI (64) in Tierversuchen nachgewiesen. Auch bei Myasthenikern treten nach einer Reverin[®]-Verabreichung krisenhafte Atemlähmungen auf (45, 131). Wegen widersprüchlicher Beobachtungen bei der Antagonisierung der durch Tetracyclin erzeugten Muskellähmungen mit Cholinesterasehemmstoffen, sind sich die obengenannten Autoren in der Interpretation des Wirkungsmechanismus jedoch uneinig.

Eine neuromuskuläre Blockade kann zustande kommen, wenn die Erregungsübertragung zwischen Nerv und Muskel an der Synapse gestört wird. Dies kann auf verschiedene Weise geschehen:

1. Hemmung der Acetylcholinsynthese oder Acetylcholinfreisetzung und damit Verhinderung der Depolarisation. Die Hemicholinium-Verbindungen, deren wichtigster Vertreter das Hemicholin-3 ist, blockieren die Neubildung von Acetylcholin durch Cholinacetylase. Die Lähmung der Muskulatur tritt sehr langsam nach Verbrauch des noch vorhandenen Acetylcholins ein und wird durch Cholin antagonisiert (69).

2. Ein neuromuskulärer Block kann eintreten, wenn genügend Acetylcholin gebildet wird, aber seine depolarisierende Wirkung auf die Endplatte verhindert wird. Dies ist bei der sogenannten "curare-artigen Wirkung" der Fall, die von den natürlichen Alkaloiden d-Tubocurarin, Calebassen-Curarin, Toxiferin, sowie dem synthetischen Gallamin hervorgerufen wird. Es wird angenommen, daß diese Substanzen mit den cholinergen Rezeptoren eine Bindung eingehen, Acetylcholin von seinem Angriffspunkt kompetitiv verdrängen und so die Depolarisation verhindern. Sie werden daher als nicht-depolarisierende (oder besser anti-depolarisierende), neuromuskulär blockierende Substanzen bezeichnet. Decurarisation kann hier auf verschiedene Weise eintreten. Physostigmin, Neostigmin, Ambenonium-Hydrochlorid u.a. indirekte Cholinergica hemmen die Cholinesterase und erhöhen damit die zur Verfügung stehende Acetylcholinmenge. Dadurch wird der curarisierende Stoff verdrängt, und Depolarisation ist möglich. Calcium-Ionen haben gegen Curare teilweise antagonisierende Wirkung (124).

3. Eine Blockade kann weiterhin durch anhaltende Depolarisation der Endplatte eintreten. Der Impuls trifft dann auf ein entladenes System, dessen Repolarisation von der Wirkungsdauer der depolarisierenden Substanz abhängt. Zu dieser Gruppe gehören die synthetischen Muskelrelaxantien - Decamethonium und Suxamethonium (Succinylcholin). Da der Abbau dieser Stoffe viel langsamer als der Abbau von Acetylcholin abläuft, bleibt die Endplatte für längere Zeit depolarisiert. Die Wirkung ist praktisch mit einer Überdosis Acetyl-

cholin vergleichbar. Calciumionen können gelegentlich die Wirkung depolarisierender Stoffe deutlich antagonisieren (89).

4. Ein neuromuskulärer Block kann schließlich eintreten, wenn trotz normaler Endplattenaktion die Muskelfaser nicht reagieren kann, weil ihre Erregbarkeit herabgesetzt oder die Erregungsausbreitung gestört ist. Das Membranpotential der Muskelfaser wird vor allem durch Elektrolyte beeinflusst. Elektrolytwanderungen leiten den Depolarisationsvorgang an der Endplatte ein, der auch von den normalen Ionenkonzentrationen im Gewebe abhängt. Zum Beispiel paralyisiert ein extrazellulärer Kaliumüberschuß die Endplatte und die gesamte Muskelfaser derart, daß die Erregbarkeit des Muskels vermindert und die Erregungsausbreitung längs der Faser blockiert wird. Magnesiumionen verursachen schon in relativ kleinen Mengen eine periphere Paralyse; die Nervenleitung und die direkte Muskelreizbarkeit sind dann noch erhalten. Der Block ähnelt der Curarewirkung und wird durch Calcium antagonisiert. Nach DEL CASTILLO und ENGBECK (31) ist die Herabsetzung der Acetylcholinfreisetzung die wichtigste neuromuskuläre Funktion des Magnesiums. Sie kommt durch eine kompetitive Verdrängung der Calciumionen im Bereich der Endplatte zustande.

5. Die Myasthenie ist eine Störung der Erregungsprozesse an der neuromuskulären Endplatte aus bisher ungeklärter Ursache. Das dabei auftretende klinische Bild der "curareartigen" Lähmung hat immer wieder dazu angeregt, nach endo-

genen Stoffen mit Curarewirkung zu suchen. Untersuchungen von ELMQUIST (40) mit Mikroelektroden haben gezeigt, daß das Endplattenpotential bei Myasthenikern abnorm klein ist; etwa 0,1 statt 0,5 bis 1,0 mV bei gesunden Menschen. Zur Behandlung der Myasthenie haben sich Cholinesterasehemmer bewährt, während bei dem Eaton-Lambert-Syndrom Calcium dem Neostigmin vorzuziehen ist. Es liegt nahe, daß ein Antibioticum mit neuromuskulär blockierender Wirkung bei Myasthenikern eine starke Reaktion hervorrufen kann.

Aus diesem Überblick über die Pharmakologie der Endplatte ergibt sich die Frage, auf welche Weise die Tetracycline wirken. Weder die Aminoglykosid-Antibiotica, noch die Tetracycline sind in ihrer chemischen Struktur mit den klassischen neuromuskulär blockierenden Curare-Alkaloiden verwandt. Nach TOMAN (117) sind jedoch eine Reihe von chemisch nicht verwandten Substanzen in der Lage, auf verschiedene Weise die Erregungsleitung in peripheren Nerven zu blockieren. Weiterhin ist bekannt, daß manche Substanzen in verschiedenen Tierspezies verschiedene Wirkungen an der neuromuskulären Endplatte haben. So bewirkt das Anthelminthicum Piperazin am *Ascaris lumbricoides* und beim Frosch eine curareartige neuromuskuläre Blockade, hat aber bei der Katze und beim Menschen keine Wirkung an der neuromuskulären Endplatte (50).

Die Bestimmung einer neuromuskulär blockierenden Wirkung im Tierversuch wird dadurch kompliziert, daß das motorische System einen komplizierten Aufbau aufweist. Dies, sowie die Innervation der Muskelfaser spielen eine entscheidende Rolle in der Reizbeantwortung auf depolarisierende Stoff-

fe. Dieser Umstand wird zur Unterscheidung zwischen depolarisierenden und nicht-depolarisierenden Substanzen herangezogen: depolarisierende Substanzen erzeugen eine spastische, nicht-depolarisierende eine schlaffe Lähmung bei Hühnern (89). ZAIMIS (132) schlägt vor, daß der Wirkungsmechanismus einer neuromuskulär blockierenden Substanz nur für einen bestimmten Muskel einer bestimmten Tierart definiert werden darf. Das Dekamethonium blockiert bei gesunden Menschen und am Gastrocnemius der Katze allein durch eine Depolarisation, bei der Gliedmaßenmuskulatur von Hund, Affe und Kaninchen dagegen zwei-phasig: zunächst depolarisierend und dann wie d-Tubocurarin anti-depolarisierend (132).

Den strittigsten Punkt bei der Klärung des Wirkungsmechanismus der Tetracycline stellt die erwähnte Chelatbildung des Calciums durch die Tetracycline dar. Weil das Calcium eine wichtige Rolle in der neuromuskulären Erregungsüberleitung spielt, kann eine Entionisierung des Calciums zur neuromuskulären Blockade führen.

Nach KATZ und MILEDI (57) führt das Aktionspotential zu einer Erhöhung der Membranpermeabilität für Calcium in der Synapse. RAHAMINOFF (100) vermutet, daß die präsynaptische Funktion des Calciums in einer Beteiligung an den Prozessen besteht, die nach dem Eintritt der Depolarisation die Acetylcholinfreisetzung aus den Vesikeln ermöglichen. Allerdings bedeutet die Bindung des Calciums im Serum noch nicht, daß dies auch an der Endplatte der Fall ist, denn nach JENKINSON (55) besteht kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Serumcalciumspiegel und der Calciumio-

nen-Konzentration an der Endplatte.

Postsynaptisch ist Calcium an Vorgängen beteiligt, die nach eingetretener Depolarisierung der Muskelfasermembran die Kontraktion der Muskelfaser auslösen (128). Es ist möglich, daß hier wie dort, die Membrandepolarisation das Einströmen von Calciumionen ermöglicht, und daß dies die Aktivierung des Kontraktionsmechanismus bewirkt. BIANCHI (13) erbrachte Beweise für die wichtige Rolle der Calciumionen bei der Kopplung von Erregung und Kontraktion durch die Beobachtungen, daß bei elektrischer Reizung eines Muskels (M. sartorius des Frosches) der Calciumionen-Einstrom in die Fasern auf das 30-fache des Ruhewertes ansteigt. Theoretisch müßte deshalb eine Bindung des Calciums die Kontraktion der Muskelfaser verzögern. In-vitro Versuchsergebnisse sind allerdings nicht ohne weiteres auf den lebenden Organismus zu übertragen.

3.2.6. Wirkung auf sonstige Organe

Eine toxische Wirkung der Tetracycline auf die Leber wurde häufig bei ihrer oralen Aufnahme im Zusammenhang mit Enterokolitiden beobachtet. Untersuchungen von BOHN und KOCH (16) haben jedoch gezeigt, daß dieser toxische Effekt auf die Leber auch bei intravenöser Gabe auftreten kann. Nach intravenöser Verabreichung toxischer Dosen Tetracyclin an das besonders empfindliche Meerschweinchen, beobachteten BOHN und KOCH (16) schon in wenigen Stunden schwerste Allgemeinstörungen in Form einer akuten Leberzellnekrose und Blutungen in verschiedenen Organen, z.B. Gehirn, Niere und besonders Magen-Darm-Kanal. Als Ursache stellten

sie eine akute Konzentrationsabnahme des Serumprothrombins infolge Leberschädigung fest. Terminal entwickelte sich eine ausgebreitete Enterokolitis mit Wasser- und Elektrolytverlust (Exsiccose). BOHN und KOCH sind der Auffassung, daß der Enterokolitis eine akute Ernährungs- und Durchblutungsstörung der Darmkapillaren zugrunde liegt. Die Folge sei eine Änderung des Darmsekrets und damit des physiologischen Milieus für die Darmflora mit Überwuchern pathogener Keime. Früher hielt man eine direkte Schädigung der Darmflora durch die Tetracycline für die Ursache der Enterokolitiden.

BOHN und KOCH (16) beobachteten ferner, daß bei der Tetracyclin-unempfindlicheren Ratte-mittlere Tetracyclindosen gar nicht in das Leberparenchym eindringen. Das fand erst bei sehr hohen Dosen statt. Bei Vorliegen einer geschädigten Leber dagegen führten kleinere bis mittlere Tetracyclindosen zu einem raschen Tod der Tiere.

Ähnliches ist auch beim Menschen beobachtet worden: hohe intravenöse Dosen post operationem oder mittlere intravenöse Dosen bei Kranken mit diffussem Leberschaden bewirkten ein schweres hepatotoxisches Krankheitsbild mit Serumbilirubinanstieg, Leberkoma und profusem Durchfall mit Urämie (8, 107). MILLER et.al. (77,78) fanden in einem ähnlichen Experiment nach Verabreichung von Tetracyclin an Ratten mit vorgeschädigter Leber eine Verminderung der Leber-Transaminaseaktivität. Gleichzeitig stellten sie Tetracyclin-Ablagerungen in den vakuolierten Leberzellen fest.

Eine fettige Degeneration der Leber nach hoher intravenöser Tetracyclin-Verabreichung ist beson-

ders bei schwangeren Frauen beobachtet worden (29, 104 a). In diesen Fällen bestand das klinische Bild in Übelkeit, Erbrechen, Ikterus, Koma und Hypotonie. Pathologisch-anatomisch fanden sich eine fettig degenerierte Leber und eine fettige Degeneration der Nierentubuli (29, 75).

Bei der nephrotoxischen Wirkung der Tetracycline lassen sich drei verschiedene Syndrome unterscheiden:

1. Nierenschädigung in Verbindung mit fettiger Degeneration der Leber oder örtlichen Nekrosen des Pankreas. Dieses Syndrom ist nach SCHIFFER (104 a) sowie DAVIS und KAUFMAN (29) häufig mit einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels vergesellschaftet.
2. Nierenversagen mit Polyurie. Dieses Syndrom, das dem Diabetes insipides ähnelt, wurde bisher meist nach oraler Demethyl-chlortetracyclin-Gabe beobachtet und besteht in einer Zunahme der Urinproduktion und übermäßigem Durstgefühl. Klinisch wurde in diesen Fällen eine Erhöhung des Blutharnstoffspiegels, manchmal um das Fünffache, beobachtet (66).
3. Nierenschäden durch Abbauprodukte der Tetracycline. Diese Nierenschäden werden beim Menschen besonders nach der Einnahme von alten, verfallenen Tetracyclin-Präparaten beobachtet. Sie bestehen in einer Schädigung der Tubuli und sind durch Glucosurie, Proteinurie, Hypokaliaemie und gestörte Phosphatrückresorption charakterisiert (70). Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, daß Abbauprodukte des Tetracyclins (Anhydrotetracyclin und besonders das Epi-anhydrotetracyclin) maßgeblich an diesen Tubulischäden beteiligt sind (9, 44, 67).

LEW und FRENCH (66) kamen zu der Schlußfolgerung, daß in den meisten Fällen, in denen eine fettige Degeneration der Leber durch Tetracycline hervorgerufen wird, auch eine Nierenfunktionsstörung vorliegt, welche häufig übersehen wird. In einem Bericht über etwa 90 Fälle hepatotoxischer Tetracyclinwirkungen bei Patientien, von welchen 40 Fälle tödlich verliefen, stellten sie stets eine leichte bis schwere Nierenschädigung fest.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß die nach Überdosierung von Tetracyclinen auftretenden Leberschäden meist von Nierentubulusschäden begleitet sind. Direkte Nierenschäden können auch durch Abbauprodukte der Tetracycline hervorgerufen werden. Solche Organschäden sind meist bei Verabreichung von hohen Tetracyclindosen zu beobachten.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Zur Untersuchung der Nebenwirkungen parenteral applizierter Tetracycline wurden Versuche mit folgenden klinisch gebräuchlichen Verbindungen dieser Stoffgruppe durchgeführt:

- a. Chlortetracyclin-Hydrochlorid, Reinsubstanz
Aureomycin[®], LEDERLE, München
- b. Oxytetracyclin-Hydrochlorid, Reinsubstanz
PFIZER, Karlsruhe
- c. Tetracyclin-Hydrochlorid, Reinsubstanz
Achromycin[®], LEDERLE, München
- d. Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (PMT), Reinsubstanz
Farbwerke HOECHST, Frankfurt/Main

1. Klinisches Wirkungsbild parenteral verabreichter Tetracycline bei Versuchstieren

Um klinische Nebenwirkungen der zu untersuchenden Tetracycline bei Versuchstieren zu ermitteln, wurden obige Tetracycline in toxischen Dosen an Mäuse, Ratten und Kaninchen parenteral verabreicht.

1.1. Wirkung bei der Maus

Nach intraperitonealer (ip) Verabreichung von 400 mg PMT in 0,5 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung pro kg Körpergewicht (KG), traten Nebenwirkungen schon nach wenigen Minuten ein. Sie äußerten sich in Exophthalmus, Unruhe, Atembeschleunigung, Atemnot, Atemverlangsamung, Zyanose, Hochspringen, starken tonisch-klonischen Krämpfen mit anschließender schlaffer Lähmung der Skelettmuskulatur, Toleranz der Rückenlage und schließlich Exitus im Verlauf

einer Stunde.

Chlortetracyclin, Oxytetracyclin und Tetracyclin unterschieden sich bei gleicher Dosierung von PMT durch verzögerten Wirkungseintritt und Beschränkung auf eine Verlangsamung der Atemfrequenz und Erhöhung der Atemtiefe. Eine schlaffe Lähmung trat nicht ein und Todesfälle konnten erst nach 10 - 20 Stunden beobachtet werden.

1.2. Wirkung bei der Ratte

Die intraperitoneale Verabreichung von 400 mg der untersuchten vier Tetracycline in 0,5 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung pro kg Körpergewicht ergab die gleichen klinischen Wirkungen wie bei den weißen Mäusen.

1.3. Wirkung beim Kaninchen

Zur Untersuchung der Nebenwirkungen von parenteral verabreichten Tetracyclinen bei Kaninchen wurden 2,5 %ige Lösungen von Chlortetracyclin und PMT in 0,9 %iger Kochsalzlösung in die Ohrrendvene infundiert. Die Applikation erfolgte fraktioniert mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 1,9 ml pro Minute in Applikationsintervallen von 5 Sekunden und 15 Sekunden Pause bis zum Eintritt klinischer Wirkungen. Dabei wurden bei Gesamtdosen von 40 bis 50 mg Chlortetracyclin und 30 bis 40 mg PMT pro kg Kaninchen folgende Wirkungen hervorgerufen: Tränen- und Speichelfluß, Verlangsamung der Atemfrequenz, Lähmung der mimischen Gesichtsmuskulatur, später auch der Hals- und Nackenmuskulatur ("head drop"), starke Krämpfe und manchmal Tod.

Eine Obduktion gestorbener Tiere ergab blasse,

stark kollabierte Lungen und ein dilatiertes Herz mit injizierten Gefäßen.

Der Lungenbefund erweckte den Verdacht einer bronchospastischen Wirkung der Tetracycline.

2. Wirkung der Tetracycline auf die Bronchial- muskulatur des Meerschweinchens

Eine Objektivierung der vermuteten bronchospas-
tischen Nebenwirkung der Tetracycline wurde mit
einer Methode zur Registrierung des Lungenvolu-
mens nach KONZETT und RÜSSLER (62) versucht.

2.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 36 männliche, konven-
tionell gehaltene und ernährte Meerschweinchen mit
einem Gewicht von $465 \pm 27 \text{ g}$ ($\bar{x} \pm s_x$)[⊕].

2.2. Reagenzien

- a. Äthylurethan, p.a.
Carbaminsäure-äthylester
 $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, Mol.-Gew. 89,09
MERCK, Darmstadt
- b. Histamin-Dihydrochlorid, reinst
2-(4-Imidazolyl)-äthylamin-Hydrochlorid
 $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3 \cdot 2 \text{ HCl}$, Mol.-Gew. 184,08
MERCK, Darmstadt
- c. Acetylcholinbromid, p.a.
β-Acetoxy-äthyl-trimethyl-ammoniumbromid
 $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$, Mol.-Gew. 226,12
SCHUCHARDT, München
- d. Chlortetracyclin-Hydrochlorid, Reinsubstanz
Aureomycin[®], LEDERLE, München
- e. Oxytetracyclin-Hydrochlorid, Reinsubstanz
PFIZER, Karlsruhe
- f. Tetracyclin-Hydrochlorid, Reinsubstanz
Achromycin[®], LEDERLE, München

⊕ $\bar{x}$: arithmetischer Mittelwert

s_x : Standardabweichung des Einzelwertes

- g. Pyrrolidino-methyl-tetracyclin, Reinsubstanz
Farbwerke HOECHST, Frankfurt/Main

2.3. Lösungen

- a. Äthylurethanlösung
25 %ig in aqua dest.
- b. Histaminlösung
 10^{-3} mg/ml in 0,9 %iger NaCl-Lösung
- c. Acetylcholinbromidlösung
 10^{-2} mg/ml in aqua dest.
- d. Tetracyclinlösungen
1,25, 2,5 und 5,0 %ig in 0,9 %iger
NaCl-Lösung

2.4. Versuchsdurchführung

Die Versuchstiere wurden durch intraperitoneale Verabreichung von 6 - 7 ml Äthylurethanlösung pro kg Körpergewicht anästhesiert, über eine Trachealkanüle künstlich beatmet (Beatmungspumpe nach SCHULLER) und an ein Spirometer nach KONZETT und RÜSSLER angeschlossen. Unter diesen Umständen wird ein konstantes Luftvolumen zum Teil in die Lunge, zum Teil in das Spirometer gepreßt, und der dem Spirometer zufließende Anteil mit Hilfe eines Kymographen registriert. Eine Bronchokonstriktion führt zur Veränderung des Lungenvolumens bzw. der Luftverteilung zwischen Lunge und Spirometer; der zum Spirometer fließende Luftstrom wird vergrößert.

Als Vergleichssubstanzen dienten intravenös (iv) appliziertes Histamin bzw. Acetylcholin in einer Dosierung von 5×10^{-4} bzw. 1×10^{-3} mg/kg Meer-schweinchen.

Die Applikation der Tetracycline erfolgte je-

weils in Dosen von 2,5, 5,0 und 10,0 mg/kg Körpergewicht in ca. 10-minütigen Intervallen in die V. jugularis (Injektionsgeschwindigkeit: 10 - 15 Sekunden). Die Wirkung der verabreichten Substanz wurde durch Vergleich der Kymographen-Ausschläge kurz vor und nach der Applikation quantitativ erfaßt.

Durch ein angeschlossenes EKG-Gerät konnte die Herz-tätigkeit im Laufe einer Tetracyclinapplikation beobachtet werden.

2.5. Ergebnisse:

Über die nach vorstehender Methode durchgeführten Versuche und die erhaltenen Ergebnisse orientiert die folgende Übersicht.

Substanz	n	Dosis (mg/kg)	$\bar{A} \pm s_A$ (%)
Chlor- tetracyclin	8	0	100 = 11,5 $\pm$ 2,1 mm
		2,5	141,4 $\pm$ 7,8
		5,0	169,5 $\pm$ 6,0
		10,0	225,1 $\pm$ 10,3
Oxy- tetracyclin	8	0	100 = 13,0 $\pm$ 1,6 mm
		2,5	167,3 $\pm$ 5,4
		5,0	140,4 $\pm$ 6,3
		10,0	127,6 $\pm$ 3,5
Tetracyclin	8	0	100 = 12,2 $\pm$ 2,0 mm
		2,5	273,3 $\pm$ 14,1
		5,0	182,6 $\pm$ 6,0
		10,0	141,0 $\pm$ 3,8
PMT	8	0	100 = 18,5 $\pm$ 2,5 mm
		2,5	300,2 $\pm$ 17,8
		5,0	214,0 $\pm$ 10,1
		10,0	184,4 $\pm$ 5,1

A: Kymographen-Ausschlag; n: Stichprobenumfang

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 1 - 5 beispielhaft angegeben.

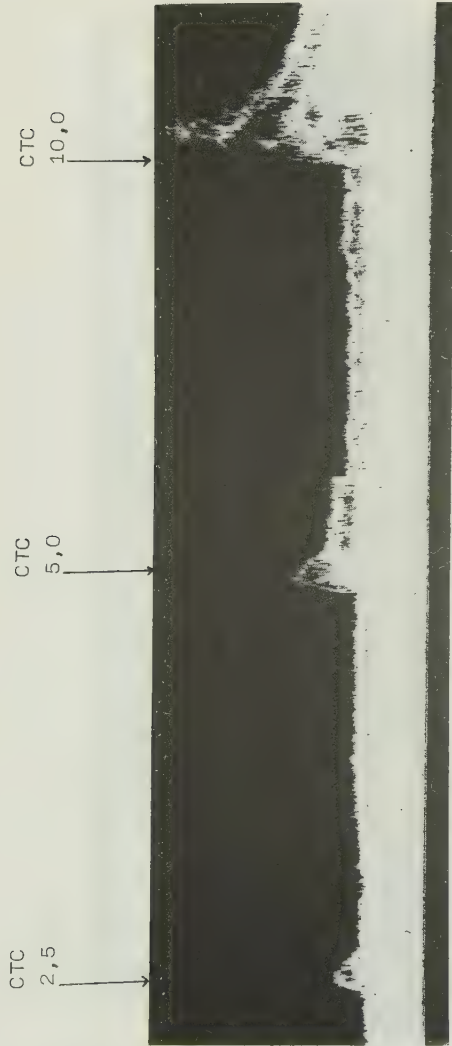


Abb. 1: Wirkung von Chlortetracyclin (CTC in mg/kg KG)
auf das Lungenvolumen des Meerschweinchens

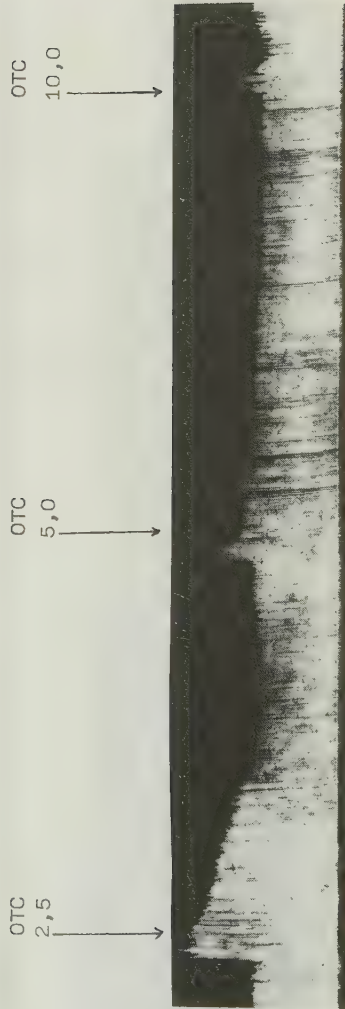


Abb. 2: Wirkung von Oxytetracyclin (OTC in mg/kg KG)
auf das Lungenvolumen des Meerschweinchens

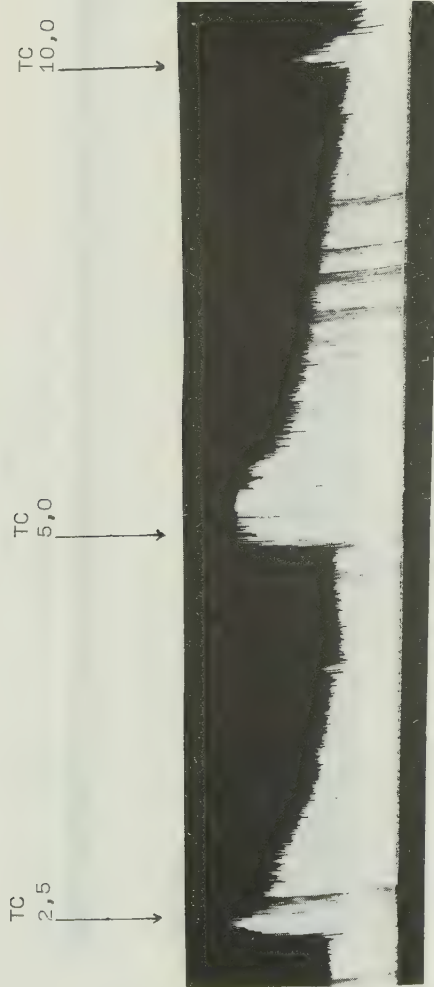


Abb. 3: Wirkung von Tetracyclin (TC in mg/kg KG)
auf das Lungenvolumen des Meerschweinchens

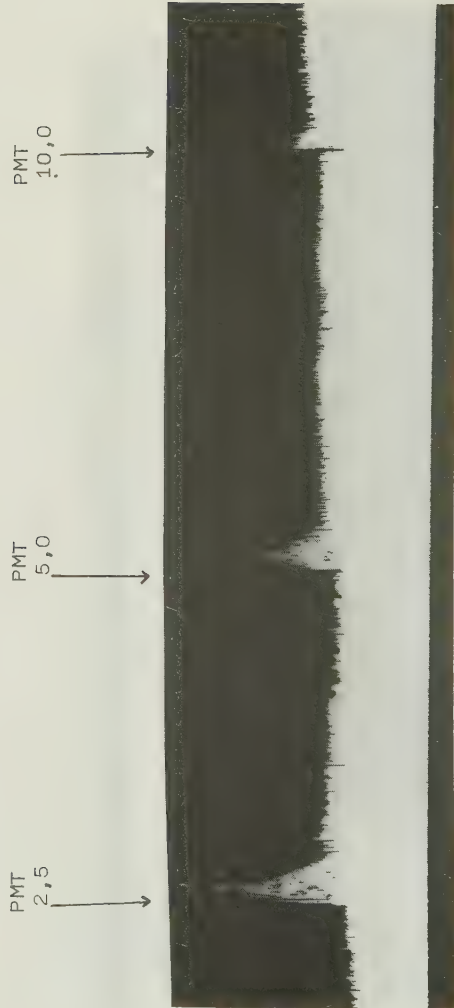


Abb. 4: Wirkung von PMT (in mg/kg KG) auf das Lungenvolumen des Meerschweinchens

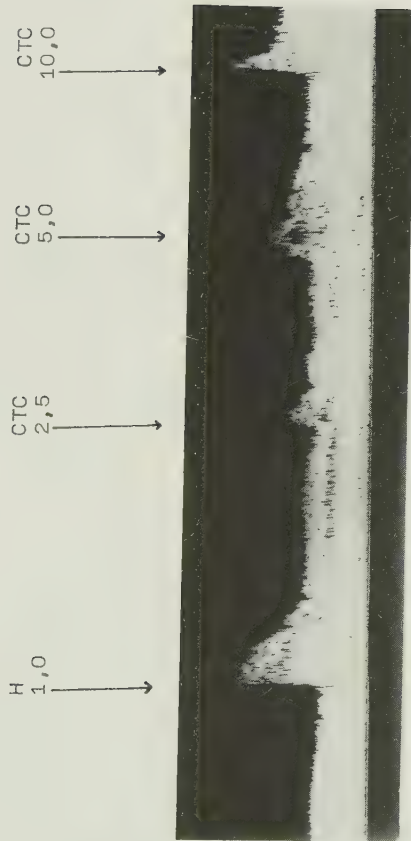


Abb. 5: Wirkung von Histamin (H in 10^{-3} mg/kg KG) und Chlortetracyclin (CTC in mg/kg KG) auf das Lungenvolumen des Meerschweinchens

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- a. Alle untersuchten Tetracycline verursachen eine Verkleinerung des Lungenvolumens bei intravenöser Applikation.
- b. Als wirksame Grenzdosis erwiesen sich bei allen Tetracyclinen 2,5 mg/kg Meerschweinchen.
- c. Bei Tetracyclin, Oxytetracyclin und PMT führt die wiederholte Applikation höherer Dosen zur Abnahme der bronchospastischen Reaktion. Bei Chlortetracyclin dagegen hat die wiederholte Applikation höherer Dosen eine Verstärkung der Bronchokonstriktion zur Folge.
- d. Die bei intravenöser Applikation der Tetracycline an Meerschweinchen beobachtete Verkleinerung des Lungenvolumens ist qualitativ mit der Wirkung von Acetylcholin und Histamin an diesem Organ vergleichbar.
- e. Die EKG-Registrierungen der Herztätigkeit ergeben eine dosisabhängige Bradykardie bei allen Tetracyclinen.

3. Wirkung der Tetracycline auf Herz und Kreislauf

Aufgrund der im vorhergehenden Versuch beobachteten Beeinflussung der Herzfunktion durch Tetracycline wurde eine systematische Untersuchung der Herz- und Kreislaufwirkung infundierter Tetracycline vorgenommen.

3.1. Wirkung auf die Herzfunktion

Zur Untersuchung der Tetracyclinwirkung auf die Herztätigkeit wurden EKG-Registrierungen an Versuchstieren im Anschluß an Tetracyclin-Injektionen durchgeführt.

3.1.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 16 konventionell gehaltene und ernährte Meerschweinchen beiderlei Geschlechts. Sie hatten ein Gewicht von 480 ± 21 g ($\bar{x} \pm s_x$).

3.1.2. Reagenzien

- a. Äthylurethan, p.a.
Carbaminsäure-äthylester
 $H_2N.CO_2.C_2H_5$, Mol.-Gew. 89,09
MERCK, Darmstadt
- b. Chlortetracyclin-Hydrochlorid
Aureomycin[®], LEDERLE, München
- c. Oxytetracyclin-Hydrochlorid, Reinsubstanz
PFIZER, Karlsruhe
- d. Tetracyclin-Hydrochlorid, Reinsubstanz
Achromycin[®], LEDERLE, München

- e. Pyrrolidino-methyl-tetracyclin, Rein-
substanz
Farbwerke HOECHST, Frankfurt/Main

3.1.3. Lösungen

- a. Äthylurethanlösung
25 %ig in aqua dest.
- b. Tetracyclinlösungen
0,625, 1,25, 2,5 und 5,0 %ig in 0,9 %iger
NaCl-Lösung

3.1.4. Versuchsdurchführung

Den mit Äthylurethan (6 - 7 ml/kg Körpergewicht intraperitoneal) anästhesierten Meerschweinchen wurden, z.T. unter künstlicher Beatmung, Tetracyclinlösungen in die V. jugularis injiziert und das EKG aufgezeichnet (EKG-Ableitung: 2).

3.1.5. Ergebnisse

Repräsentative EKGs von je vier Versuchen mit jedem Tetracyclin (16 Versuchstiere) sind in den Abbildungen 6 - 9 dargestellt.

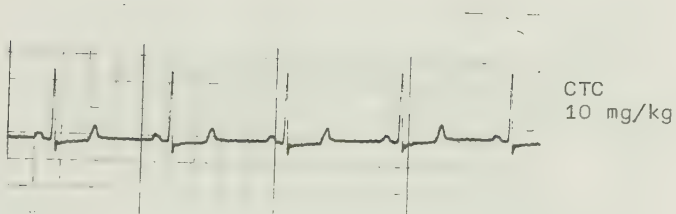
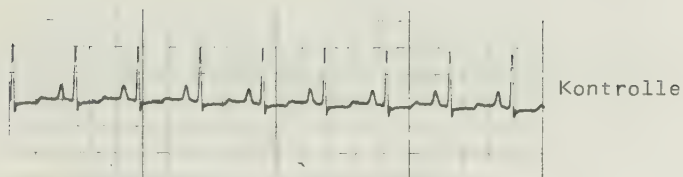


Abb. 6: Beeinflussung des EKGs vom Meerschweinchen durch iv Verabreichung von Chlortetracyclin (CTC).

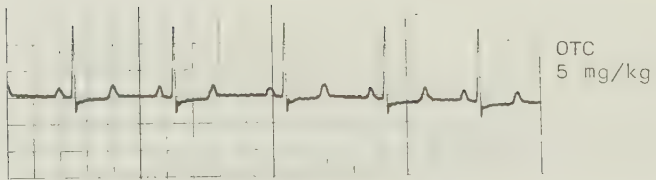
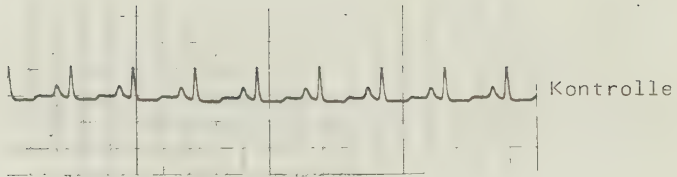


Abb. 7: Beeinflussung des EKGs vom Meerschweinchen durch iv Verabreichung von Oxytetracyclin (OTC)

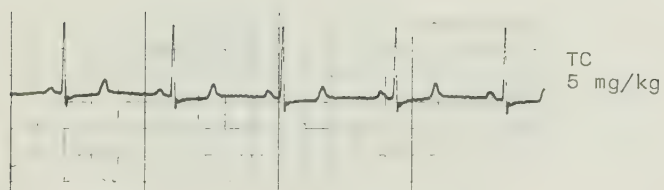
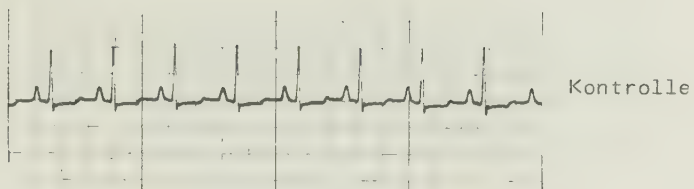


Abb. 8: Beeinflussung des EKGs vom Meerschweinchen durch iv Verabreichung von Tetracyclin(TC)

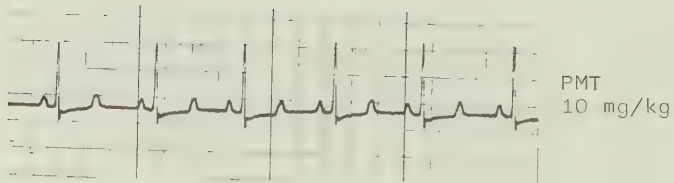
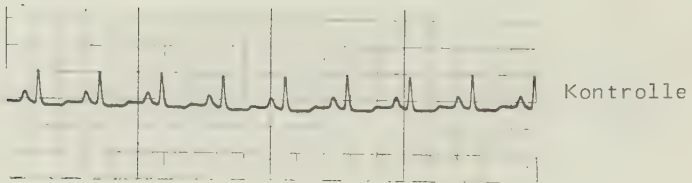


Abb. 9: Beeinflussung des EKGs vom Meerschweinchen durch iv Verabreichung von PMT

Aus den vorstehenden EKGs läßt sich entnehmen, daß die vier untersuchten Tetracycline in der jeweils angegebenen Dosierung eine Bradykardie verursachen und Verstärkungen der T - Welle herbeiführen. Die wirksame Grenzdosis zur Erzeugung einer deutlichen Bradykardie liegt bei Oxytetracyclin und Tetracyclin um 5 mg/kg Meerschweinchen und bei Chlortetracyclin und Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (PMT) um 10 mg/kg Körpergewicht.

3.2. Wirkung auf den Blutdruck

Am Beispiel von PMT wurde der Einfluß eines Tetracyclins auf den Blutdruck der Katze untersucht.

3.2.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 4 Katzen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 2,5 - 2,8 kg.

3.2.2. Reagenzien

- a. Äthylurethan, p.a.
Carbamidsäure-äthylester
 $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, Mol.-Gew. 89,09
MERCK, Darmstadt
- b. Chloralose, reinst
D-Glucochloralose
 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{O}_6$, Mol.-Gew. 309,54
MERCK, Darmstadt
- c. Histamin-dihydrochlorid, reinst
2-(4-Imidazolyl)-äthylamin-Hydrochlorid
 $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3 \cdot 2 \text{HCl}$, Mol.-Gew. 184,08
MERCK, Darmstadt

- d. Pyrrolidino-methyl-tetracyclin, Reinsubstanz
Farbwerke HOECHST, Frankfurt/Main

3.2.3. Lösungen

- a. Äthylurethanlösung
25 %ig in aqua dest.
- b. Chloralose-Äthylurethanlösung
5 %ige Chloralose warm aufgelöst in
25 %iger Äthylurethanlösung
- c. PMT-Lösung
3,75 und 7,5 %ig in 0,9 %iger NaCl-Lösung
- d. Histaminlösung
 10^{-3} mg/ml in 0,9 %iger NaCl-Lösung

3.2.4. Versuchsdurchführung

Zur Bestimmung der Blutdruckwirkung wurden die Versuchstiere durch intraperitoneale Verabreichung von 1,5 - 2,0 ml Chloralose-Äthylurethanlösung pro kg Körpergewicht anästhesiert und künstlich beatmet (STARLING Pumpe). Die Registrierung des Blutdrucks erfolgte in der A. carotis sinistra mit Hilfe eines Quecksilber-Manometers und eines Kymographen. Die Versuchssubstanzen wurden in die V. femoralis appliziert.

Bei Versuchsbeginn erhielt jedes Versuchstier Histamin in Dosen von $0,5 \times 10^{-4}$, $1,0 \times 10^{-4}$ und $1,5 \times 10^{-4}$ mg/kg Körpergewicht intravenös im Abstand von ca. 5 Minuten verabreicht. Dann folgten abwechselnd PMT und Histamin im Abstand von 5 Minuten, wobei die Dosierung von PMT 2,5, 5,0 und 10,0 mg/kg Körpergewicht, jene von Histamin jeweils $1,5 \times 10^{-4}$ mg/kg Körpergewicht betrug.

3.2.5. Ergebnisse

Die Blutdruckversuche führten alle zum gleichen qualitativen Ergebnis. Eine typische Registrierung ist in Abbildung 9a dargestellt. Der Abbildung läßt sich entnehmen, daß PMT in den gewählten Dosierungen eine Blutdrucksenkung verursachte, welche ca. 1 Minute lang anhielt und damit länger dauerte als die Senkung durch die verabreichte Histamindosis.

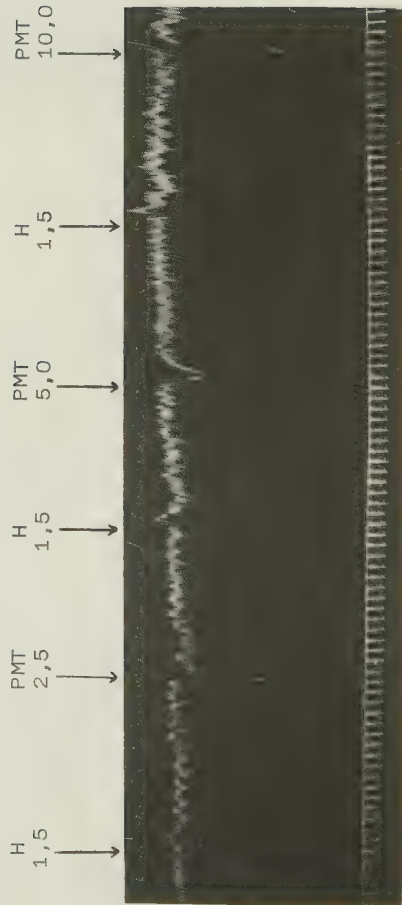


Abb. 9a: Wirkung von Histamin (H in 10^{-4} mg/kg KG) und PMT (mg/kg KG) auf den arteriellen Blutdruck der Katze. (Zeitmarkierung: 1/30 sec)

4. Wirkung der Tetracycline auf die Skelettmuskulatur

Zur Untersuchung einer möglichen Wirkung der Tetracycline auf die Skelettmuskulatur (siehe klinisches Wirkungsbild: "head drop") wurden Versuche am Nerv-Muskel-Präparat (N.ischiadicus - M.gastrocnemius) der Ratte durchgeführt. Mit diesem Präparat läßt sich die Wirkung peripher an der neuromuskulären Endplatte angreifender Pharmaka objektivieren. Der Grad der Lähmung der Skelettmuskulatur wird durch Aufzeichnen der Kontraktionshöhen des M.gastrocnemius bei elektrischer Reizung des N.ischiadicus bestimmt.

4.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 25 konventionell gehaltene und ernährte SPRAGUE-DAWLEY Ratten beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 368 ± 16 g ($\bar{x} \pm s_x$).

4.2. Reagenzien

- a. Calciumgluconat, reinst

$C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$, Mol.-Gew. 448,4
MERCK, Darmstadt

- b. Calciumchlorid, reinst

$CaCl_2$, Mol.-Gew. 110,9
MERCK, Darmstadt

- c. Neostigmin-methylsulfat

3-Dimethylcarbamoyloxyphenyl-trimethylammonium-methylsulfat

$C_{13}H_{22}N_2O_6S$, Mol.-Gew. 334,4

Prostigmin[®], HOFFMANN-LA ROCHE, Grenzach

- d. Atropinsulfat
dl-Tropasäure-tropylester
 $\text{HC}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$, Mol.-Gew. 694,85
Atropinum sulfuricum[®], MERCK, Darmstadt
- e. Äthylurethan, p.a.
Carbamidsäure-äthylester
 $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, Mol.-Gew. 89,09
MERCK, Darmstadt
- f. Chlortetracyclin-Hydrochlorid, Reinsubstanz
Aureomycin[®], LEDERLE, München
- g. Oxytetracyclin-Hydrochlorid, Reinsubstanz
PFIZER, Karlsruhe
- h. Tetracyclin-Hydrochlorid, Reinsubstanz
Achromycin[®], LEDERLE, München
- i. Pyrrolidino-methyl-tetracyclin, Reinsubstanz
Farbwerke HOECHST, Frankfurt/Main

4.3. Lösungen

- a. Calciumchloridlösung
0,33 %ig (bezogen auf Ca^{++}) in aqua dest.
- b. Neostigminlösung
0,05 %ig in aqua dest.
- c. Atropinlösung
0,05 %ig in aqua dest.
- d. Äthylurethanlösung
25 %ig in aqua dest.
- e. Tetracyclinlösungen
0,625, 1,25, 2,5 und 5,0 %ig in 0,9 %iger
NaCl-Lösung

4.4. Versuchsdurchführung

Am anästhesierten Versuchstier (Äthylurethan 6 - 7 ml/kg ip) wurde die Achillessehne mit dem M. gastrocnemius bis zum Ansatz am Calcaneus freigelegt, mit einem Stückchen Knochen abgetrennt und einem Faden umschlungen. Der Faden führte zu einem Schreibhebel, dessen Ausschläge mit einem Kymographen registriert wurden.

Der N. ischiadicus wurde an der kaudo-lateralen Seite des Oberschenkels freigelegt, mit Platin-Reizelektroden in Verbindung gebracht und proximal gequetscht sowie durchgetrennt. Seine Reizung erfolgte supramaximal mit einer Frequenz von 30/min.

Nach unbeeinflusster Registrierung der Muskelkontraktionen wurden die Tetracycline in Dosen von 5 bzw. 10 mg/kg Körpergewicht in 2-minütigen Intervallen so lange intravenös infundiert, bis die Muskelkontraktionen trotz fortlaufender Nervenreizung zum Erliegen kamen. In diesem Stadium konnte durch direkte Reizung des Muskels dessen Reizbarkeit überprüft werden. Gleichzeitig wurden die Herztätigkeit sowie der Todeseintritt der Versuchstiere mit einem EKG-Gerät überprüft.

Zur Antagonisierung der Muskellähmung wurde Calciumchlorid (10 mg Ca/kg) und Neostigmin (0,10 - 0,15 mg/kg) nach Atropinisierung (0,05 mg/kg) bei 50 %iger bzw. 100 %iger Lähmung intravenös verabreicht.

4.5. Ergebnisse

Die mit diesen Methoden durchgeführten Versuche und deren Ergebnisse gehen aus Tabelle 1 und beispielhaft aus Abbildung 10 und 11 hervor.

Tab. 1: Wirkung verschiedener Tetracycline auf die Skelettmuskulatur der Ratte und deren Beeinflussung durch Ca^{++} bzw. Neostigmin

Antibiotikum	n	wirksame kumulative Grenzdosıs (mg/kg KG)	paralytische Dosis (mg/kg KG)	direkte Reizbarkeit des paraly- tischen Muskels	Antagonisierung der Muskelparalyse (a)	
					Ca^{++}	Neostigmin
Chlor- tetracyclin	5	35 - 45	75 - 85	ja	0 %	ca. 50 %
Oxytetracyclin	5	35 - 45	75 - 85	ja	0 %	ca. 50 %
Tetracyclin	5	35 - 45	75 - 85	ja	0 %	ca. 50 %
PMT	10	25 - 35	55 - 65	ja	0 %	ca. 60 %

(a): unbeeinflusste Kontraktion 100 %

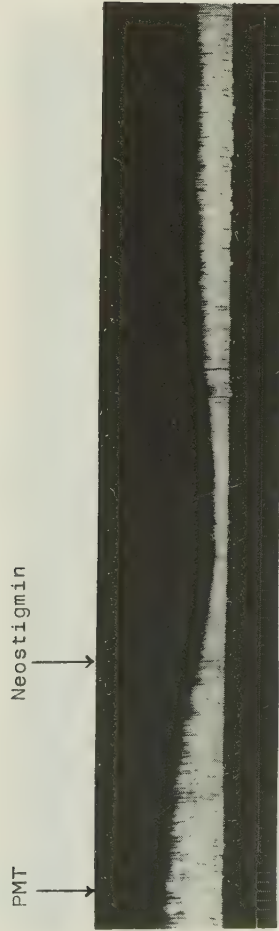


Abb. 10: Wirkung von Neostigmin (0,1 mg/kg KG) auf die neuromuskulär blockierende Wirkung von PMT (60 mg/kg KG) im Stadium der 50 %igen Muskellähmung. (Zeitmarkierung: 1/30 sec)

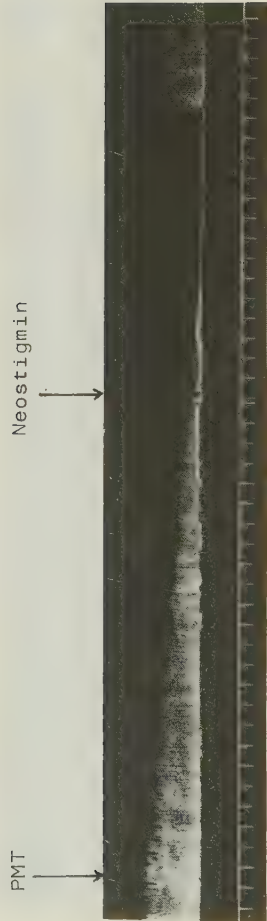


Abb. 11: Wirkung von Neostigmin (0,15 mg/kg KG) auf die neuromuskulär blockierende Wirkung von PMT (60 mg/kg KG) im Stadium der totalen Muskellähmung. (Zeitmarkierung: 1/60 sec)

Der Tabelle und den Abbildungen läßt sich folgendes entnehmen:

- a. Alle untersuchten Tetracycline führten zur Skelettmuskellähmung durch Unterbrechung der Reizleitung an der neuromuskulären Endplatte.
- b. Unter den Versuchsbedingungen erwies sich Pyrrolidino-methyl-tetracyclin als stärkstes muskellähmendes Tetracyclinderivat, während Tetracyclin, Chlortetracyclin und Oxytetracyclin in ihrer Wirkung gleich stark waren. Die wirksame kumulative Grenzdosis, die eine Muskellähmung einleitete, lag bei PMT um 25 mg/kg Körpergewicht, bei Chlortetracyclin, Oxytetracyclin und Tetracyclin betrug sie um 35 mg/kg Körpergewicht.
- c. Die direkte Reizbarkeit des Muskels nach Eintritt der totalen Lähmung war bei allen untersuchten Tetracyclinen erhalten.
- d. Die Infusion von Calciumchlorid (in einer Dosis von 10 mg Ca^{++} /kg Körpergewicht) im Stadium der 50 %igen bzw. 100 %igen Muskellähmung führte zu keiner Antagonisierung der Tetracyclinwirkung an der neuromuskulären Endplatte, obwohl die Tiere im allgemeinen um 4 - 8 Minuten länger am Leben blieben.
- e. Bei gleichzeitiger Atropinisierung führte Neostigmin eine nachweisbare Antagonisierung der von den Tetracyclinen erzeugten Muskellähmung herbei.
- f. Bei 50 %iger Muskellähmung trat der antagonisierende Effekt des Neostigmins nach 8 - 10 Minuten ein, wobei das Stadium der totalen Muskellähmung verhindert wurde (Abb. 10). Bei 100 %iger Muskellähmung setzte die Neostigminwirkung erst nach 12 - 15 Minuten anhaltender

Lähmung ein (Abb. 11).

- g. Die Wiederherstellung der Muskelfunktion durch Neostigmin war nicht vollkommen und nahm bei wiederholter Nervenreizung ständig ab. Wiederholte Neostigminverabreichung verbesserte die Muskelfunktion erneut auf 50 - 60 %.
- h. Die Atemfrequenz der Versuchstiere nahm im Laufe einer Tetracyclin-Infusion ständig ab. Die Atmung wurde flacher und kam wenige Sekunden nach dem Erreichen der totalen Gastrocnemiuslähmung zum Erliegen; darauf kam es zum Herzstillstand. In manchen Fällen war ein Herzstillstand vor der Atemlähmung zu beobachten.
Bei künstlicher Beatmung wurden paralytische Tetracyclindosen überlebt.

5. Versuche zur Antagonisierung der Tetracyclin-nebenwirkungen

Mit weiteren Untersuchungen wurde versucht, die Nebenwirkungen parenteral applizierter Tetracycline zu antagonisieren.

5.1. Antagonisierung mit Calciumgluconat

Aufgrund der bekannten calciumbindenden Eigenschaften der Tetracycline lag es nahe, als mögliche Ursache ihrer Nebenwirkungen eine Calcium-Entionisierung in Betracht zu ziehen.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden Calciumgluconat- und Tetracyclinlösungen in verschiedenen molekularen Verhältnissen gemischt, an Mäuse intraperitoneal verabreicht und die LD_{50} zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Applikation bestimmt.

5.1.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 532 konventionell ernährte und gehaltene weiße Mäuse männlichen Geschlechts aus der Zucht des Institutes. Sie hatten ein Gewicht von $21,5 \pm 0,8$ g ($\bar{x} \pm s_x$) und wurden 12 - 16 Stunden vor jedem Versuch nüchtern gestellt.

5.1.2. Reagenzien

- a. Calciumgluconat, reinst

$C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$, Mol.-Gew. 448,4
MERCK, Darmstadt

- b. Pyrrolidino-methyl-tetracyclin, Reinsubstanz

Farbwerke HOECHST, Frankfurt/Main

- c. Chlortetracyclin-Hydrochlorid, Reinsubstanz
Aureomycin[®], LEDERLE, München

- d. Oxytetracyclin-Hydrochlorid, Reinsubstanz
PFIZER, Karlsruhe
- e. Tetracyclin-Hydrochlorid, Reinsubstanz
Achromycin[®], LEDERLE, München

5.1.3. Versuchsdurchführung

Calciumgluconat und die Tetracycline wurden in verschiedenen molaren Verhältnissen eingewogen, in aqua dest. gelöst und den Versuchstieren intraperitoneal in einem Volumen von 0,5 ml/20 g Körpergewicht verabfolgt. Die Absterbehäufigkeit der Mäuse wurde in der 30. und 60. Minute und 24 bzw. 48 Stunden nach der Applikation ermittelt. Die Auswertung der Absterbehäufigkeit, d.h. die Errechnung der LD_{50} , erfolgte mit Hilfe der Probitanalyse (41 a).

5.1.4. Ergebnisse

Die auf diese Weise gewonnenen Ergebnisse und ihre statistische Auswertung gehen aus den Tabellen 2 - 15 und Abbildung 12 und 13 hervor..

5.1.4.1. Antagonisierung der PMT-Wirkung

Über die Beeinflussung der PMT-Wirkung durch Calciumgluconat orientieren die Tabellen 2 - 6.

Tab. 2: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse
nach ip Applikation von PMT

PMT (mg/kg KG)	n	H _{1/2h}	H _{1h}	H _{24h}	H _{48h}
358,9	8	1	1	5	5
367,8	8	1	2	5	6
376,8	8	3	3	6	6
385,8	8	4	5	7	7
394,8	8	5	6	7	7
LD ₅₀ (mg/kg KG)		386,4	372,8	342,5	332,5
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)		± 6,7	±12,8	±16,3	±19,2

H: absolute Häufigkeit; KG: Körpergewicht
n: Stichprobenumfang; ip: intraperitoneal

Tab. 3: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse nach ip Applikation von Calciumgluconat und PMT im molaren Verhältnis 1:2

Calcium- gluconat (mg/kg KG)	PMT (mg/kg KG)	n	H _{1/2h}	H _{1h}	H _{24h}	H _{48h}
167,8	394,8	8	0	0	1	2
176,1	414,5	8	0	0	2	3
185,0	435,2	8	0	1	4	4
189,6	446,0	8	0	2	5	6
192,2	456,9	8	1	3	7	7
202,4	478,7	8	2	4		
213,6	502,5	8	3	6		
224,2	527,6	8	5			
234,9	552,7	8	7			
LD ₅₀ (mg/kg KG)			510,3	480,3	432,6	424,1
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)			± 9,8	± 8,4	± 8,7	± 7,9

Tab. 4: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse nach ip Applikation von Calciumgluconat und PMT im molaren Verhältnis 1:4

Calcium-gluconat (mg/kg KG)	PMT (mg/kg KG)	n	H _{1/2h}	H _{1h}	H _{24h}	H _{48h}
83,9	394,8	8	1	1	3	4
88,0	414,5	8	2	2	5	5
92,5	435,2	8	2	3	6	6
94,8	446,0	8	3	4	7	7
96,1	456,9	8	4	6	7	7
LD ₅₀ (mg/kg KG)			470,2	445,4	406,1	391,5
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)			± 9,0	±11,0	±13,8	± 9,8

Tab. 5: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse nach ip Applikation von Calciumgluconat und PMT im molaren Verhältnis 1:8

Calcium-gluconat (mg/kg KG)	PMT (mg/kg KG)	n	H _{1/2h}	H _{1h}	H _{24h}	H _{48h}
40,0	376,8	8	1	1	4	4
41,9	394,5	8	2	3	5	5
44,0	414,5	8	3	4	4	5
46,2	435,2	8	5	5	6	6
47,4	446,0	8	5	6	7	7
LD ₅₀ (mg/kg KG)			426,9	416,9	382,6	378,3
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)			±10,5	± 9,2	±23,7	±19,4

Tab. 6: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse nach ip Applikation von Calciumgluconat und PMT im molaren Verhältnis 1:16

Calcium- gluconat (mg/kg KG)	PMT (mg/kg KG)	n	H _{1/2h}	H _{1h}	H _{24h}	H _{48h}
20,0	376,8	8	2	3	4	4
20,9	394,8	8	3	4	5	5
22,0	414,5	8	4	5	5	6
23,1	435,2	8	6	6	7	7
32,7	446,0	8	7	7	7	7
LD ₅₀ (mg/kg KG)			407,5	394,7	367,1	353,1
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)			± 8,7	±13,3	±19,9	±19,7

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse von Tabelle 2 - 6 ist

- die LD₅₀ als Funktion der molaren Verhältnisse von Calcium zu PMT für die verschiedenen Zeitpunkte nach der Applikation ($LD_{50} = f(Ca/PMT); t = k$) in Abbildung 12 und
- die LD₅₀ als Funktion der Zeit nach der Applikation für verschiedene Verhältnisse von Calcium zu PMT ($LD_{50} = f(t); Ca/PMT = k$) in Abbildung 13 dargestellt.

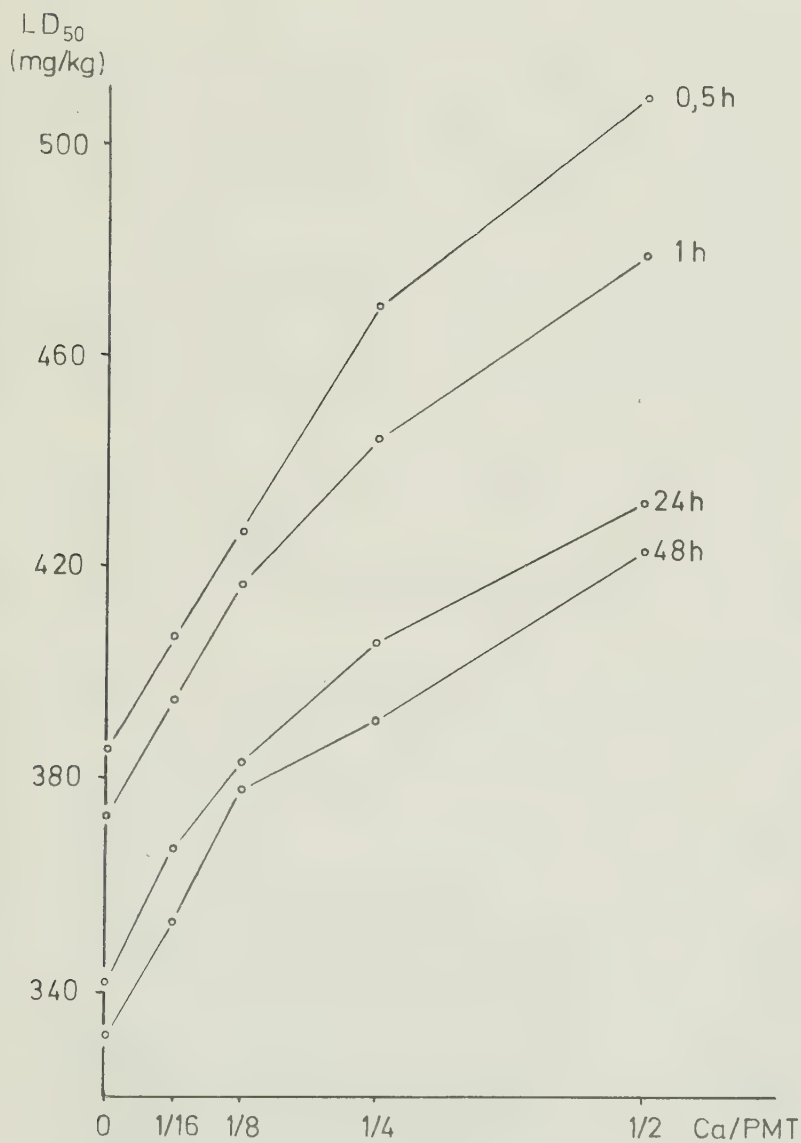


Abb. 12: $LD_{50} = f(Ca/PMT); t = k$

LD_{50}
(mg/kg)

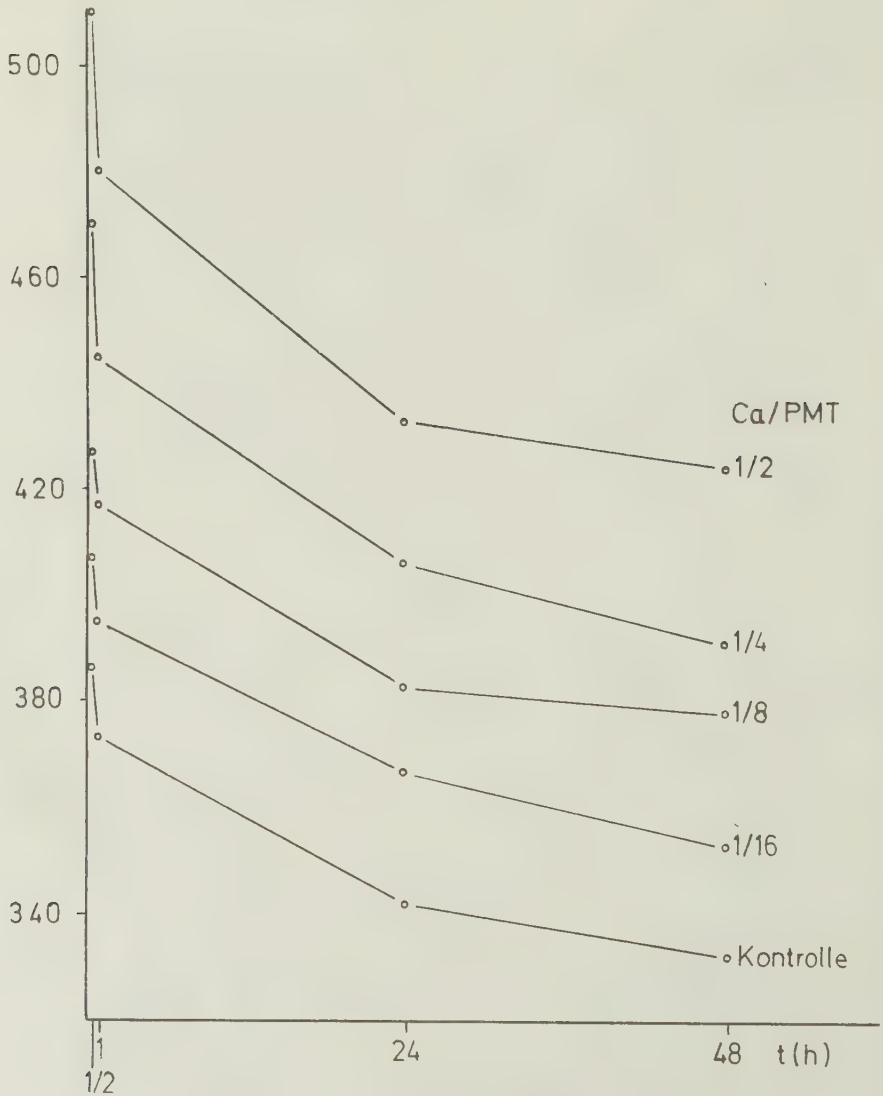


Abb. 13: $LD_{50} = f(t)$; $Ca/PMT = k$

Aus Abbildung 12 läßt sich entnehmen, daß die LD_{50} von einer halben bis zu 48 Stunden nach der Applikation dem Calcium : PMT-Verhältnis proportional ist, d.h., daß die Toxizität der verabreichten Calcium-PMT-Lösung mit zunehmendem Calciumanteil abnimmt.

Abbildung 13 zeigt, daß die LD_{50} zeitabhängig ist, und daß diese Abhängigkeit in den ersten 24 Stunden nach der Applikation von PMT- bzw. Calcium-PMT-Lösung am größten ist. Das heißt, daß Calcium die subakute Toxizität von PMT nicht aufzuheben vermag.

5.1.4.2. Antagonisierung der Chlortetracyclinwirkung

Die Beeinflussung der Chlortetracyclinwirkung durch Calciumgluconat geht aus den Tabellen 7 - 9 hervor.

Tab. 7: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse 48 Stunden nach der ip Applikation von Chlortetracyclin-Hydrochlorid

Chlortetracyclin (mg/kg KG)	n	H _{48h}
250,0	10	1
275,0	10	1
302,5	10	3
332,0	10	5
365,0	10	7
LD_{50} (mg/kg KG)		334,3
$^sLD_{50}$ (mg/kg KG)		$\pm 13,1$

Tab. 8: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse 48 Stunden nach der ip Applikation von Calciumgluconat und Chlortetracyclin im molaren Verhältnis 1:2

Calciumgluconat (mg/kg KG)	Chlortetracyclin (mg/kg KG)	n	H _{48h}
174,7	401,6	10	1
192,1	441,8	10	2
202,4	465,2	10	3
212,7	488,9	10	4
222,5	511,7	10	6
LD ₅₀ (mg/kg KG)			500,6
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)			+18,8

Tab. 9: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse 48 Stunden nach der ip Applikation von Calciumgluconat und Chlortetracyclin im molaren Verhältnis 1:4

Calciumgluconat (mg/kg KG)	Chlortetracyclin (mg/kg KG)	n	H _{48h}
79,2	365,2	10	1
87,3	401,6	10	3
96,0	441,8	10	5
106,3	485,9	10	7
111,2	510,1	10	8
LD ₅₀ (mg/kg KG)			441,3
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)			+17,5

Ein statistischer Vergleich der mittleren tödlichen Dosen ergibt, daß sich die Toxizität von Chlortetracyclin (CTC) durch Calciumgluconat im molaren Verhältnis Calciumgluconat/CTC = 1/2 bzw. 1/4 abschwächen läßt ($p < 0,01$) und der Calciumdosierung proportional ist.

5.1.4.3. Antagonisierung der Oxytetracyclinwirkung

Die in den Tabellen 10 - 12 aufgeführten Ergebnisse zeigen den Einfluß von Calciumgluconat auf die Oxytetracyclinwirkung bei weißen Mäusen.

Tab. 10: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse 48 Stunden nach der ip Applikation von Oxytetracyclin

Oxytetra- cyclin (mg/kg KG)	n	H _{48h}
265,0	10	1
290,0	10	3
319,0	10	4
350,0	10	5
365,0	10	7
LD ₅₀ (mg/kg KG)		337,3
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)		±14,0

Tab. 11: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse 48 Stunden nach der ip Applikation von Calciumgluconat und Oxytetracyclin im molaren Verhältnis 1:2

Calciumgluconat (mg/kg KG)	Oxytetracyclin (mg/kg KG)	n	H _{48h}
146,0	365,0	8	1
180,9	402,0	8	2
200,2	445,0	8	3
218,7	486,0	8	5
236,2	525,0	8	7
LD ₅₀ (mg/kg KG)			483,0
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)			+20,6

Tab. 12: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse 48 Stunden nach der ip Applikation von Calciumgluconat und Oxytetracyclin im molaren Verhältnis 1:4

Calciumgluconat (mg/kg KG)	Oxytetracyclin (mg/kg KG)	n	H _{48h}
73,1	365,0	10	2
90,4	402,0	10	4
100,1	445,0	10	5
109,3	486,0	10	7
118,1	525,0	10	8
LD ₅₀ (mg/kg KG)			447,9
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)			+24,0

Ein statistischer Vergleich der mittleren tödlichen Dosen ergibt, daß die Abschwächung der Oxytetracyclintoxizität durch Calciumgluconat in den molaren Verhältnissen Calciumgluconat/Oxytetracyclin 1:2 bzw. 1:4 signifikant ($p < 0,01$) und von der Calciumdosis abhängig ist.

5.1.4.4. Antagonisierung der Tetracyclinwirkung

Die Beeinflussung der Tetracyclinwirkung durch Calciumgluconat ist in den Tabellen 13 - 15 dargestellt.

Tab. 13: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse nach ip Applikation von Tetracyclin

Tetracyclin (mg/kg KG)	n	H _{48h}
250,0	10	1
275,0	10	1
302,5	10	2
332,0	10	4
365,2	10	6
LD ₅₀ (mg/kg KG)	351,2	
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)	±19,0	

Tab. 14: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse nach ip Applikation von Calciumgluconat und Tetracyclin im molaren Verhältnis 1:2

Calciumgluconat (mg/kg KG)	Tetracyclin (mg/kg KG)	n	H _{48h}
169,7	365,0	10	1
186,8	401,7	10	2
205,5	441,9	10	5
226,0	486,1	10	6
248,6	534,7	10	7
LD ₅₀ (mg/kg KG)			461,4
sLD ₅₀ (mg/kg KG)			±16,7

Tab. 15: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse nach ip Applikation von Calciumgluconat und Tetracyclin im molaren Verhältnis 1:4

Calciumgluconat (mg/kg KG)	Tetracyclin (mg/kg KG)	n	H _{48h}
84,8	365,0	10	2
93,4	401,7	10	3
102,7	441,9	10	6
113,0	486,1	10	8
129,3	534,7	10	8
LD ₅₀ (mg/kg KG)			436,7
sLD ₅₀ (mg/kg KG)			±19,0

Beim statistischen Vergleich der mittleren tödlichen Dosen ist festzustellen, daß sich die Toxizität von Tetracyclin durch Calciumgluconat im molaren Verhältnis 1:2 bzw. 1:4 abschwächen läßt ($p < 0,01$) und der Calciumdosierung proportional ist.

5.2. Antagonisierung mit Adrenalin

Da die oben beschriebene bronchospastische Wirkung der Tetracycline offensichtlich eine wesentliche Komponente ihrer Nebenwirkungen darstellt, lag es nahe, eine Antagonisierung der unerwünschten Effekte mit adrenergen β -Agonisten zu versuchen.

5.2.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 120 konventionell gehaltene und ernährte weiße Mäuse männlichen Geschlechts aus der Zucht des Institutes. Sie hatten ein Gewicht von $20,8 \pm 2,1$ g ($\bar{x} \pm s_x$) und wurden 12 - 16 Stunden vor jedem Versuch nüchtern gestellt.

5.2.2. Reagenzien

- a. Adrenalin als Suprarenin[®] (1/1000)
L-Methylaminomethyl-(3,4-dihydroxy-phenyl)-carbinol,
 $C_9H_{13}NO_3$; Mol.-Gew. 183,20
Farbwerke HOECHST, Frankfurt/Main
- b. Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (PMT),
Reinsubstanz
Farbwerke HOECHST, Frankfurt/Main

5.2.3. Lösungen

- a. Adrenalinlösungen
0,0025, 0,05, 0,01 und 0,02 %ig in 0,9 %iger NaCl-Lösung
- b. PMT-Lösungen
in 0,9 %iger NaCl-Lösung

5.2.4. Versuchsdurchführung

Die Versuchstiere erhielten Adrenalin in Dosen von 0,25, 0,5 und 1,0 mg/kg Körpergewicht in 0,2 ml pro 20 g Maus subcutan verabreicht. Unmittelbar danach wurde ihnen PMT intraperitoneal in einem Volumen von 0,5 ml pro 20 g Maus verabfolgt.

Die Absterbehäufigkeit der Mäuse wurde in der 30. und 60. Minute und 24 bzw. 48 Stunden nach der PMT-Applikation festgestellt und die LD₅₀ mittels Probitanalyse errechnet.

5.2.5. Ergebnisse

Die Ergebnisse der PMT-Antagonisierung mit Adrenalin sind in den Tabellen 16 - 18 und den Abbildungen 14 und 15 enthalten.

Tab. 16: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse nach Applikation von 0,25 mg Adrenalin/kg KG und PMT

PMT (mg/kg KG)	n	H _{1/2h}	H _{1h}	H _{24h}	H _{48h}
376,8	8	2	3	4	5
394,8	8	3	5	6	6
414,5	8	4	4	5	6
435,2	8	6	6	7	7
446,0	8	7	7	7	7
LD ₅₀ (mg/kg KG)		407,4	390,6	359,5	344,2
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)		± 8,7	±20,4	±19,8	±24,6

Tab. 17: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse nach Applikation von 0,5 mg Adrenalin/kg KG und PMT

PMT (mg/kg KG)	n	H _{1/2h}	H _{1h}	H _{24h}	H _{48h}
435,2	8	1	2	4	4
456,9	8	2	3	4	4
478,7	8	3	4	4	5
490,6	8	3	5	5	6
502,5	8	5	6	6	7
LD ₅₀ (mg/kg KG)		521,8	472,5	457,2	432,5
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)		±17,5	±19,2	±20,8	±21,4

Tab. 18: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse nach Applikation von 1,0 mg Adrenalin/kg KG und PMT

PMT (mg/kg KG)	n	H _{1/2h}	H _{1h}	H _{24h}	H _{48h}
367,8	8	1	1	1	1
394,8	8	1	2	2	2
414,5	8	3	3	3	4
435,2	8	3	4	5	5
456,9	8	4	5	6	6
LD ₅₀ (mg/kg KG)		463,4	450,3	432,6	416,9
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)		±13,7	±16,9	±10,3	± 9,2

Eine Veranschaulichung der Ergebnisse der Tabellen 16 - 18 findet sich in Abbildung 14 und 15. In Abbildung 14 wird die LD_{50} als Funktion der Adrenalin-dosis ($LD_{50} = f(D_{\text{Adrenalin}}); t = k$) und in Abbildung 15 die LD_{50} als Funktion der Zeit nach der Applikation für verschiedene Dosen von Adrenalin ($LD_{50} = f(t); D_{\text{Adrenalin}} = k$) dargestellt.

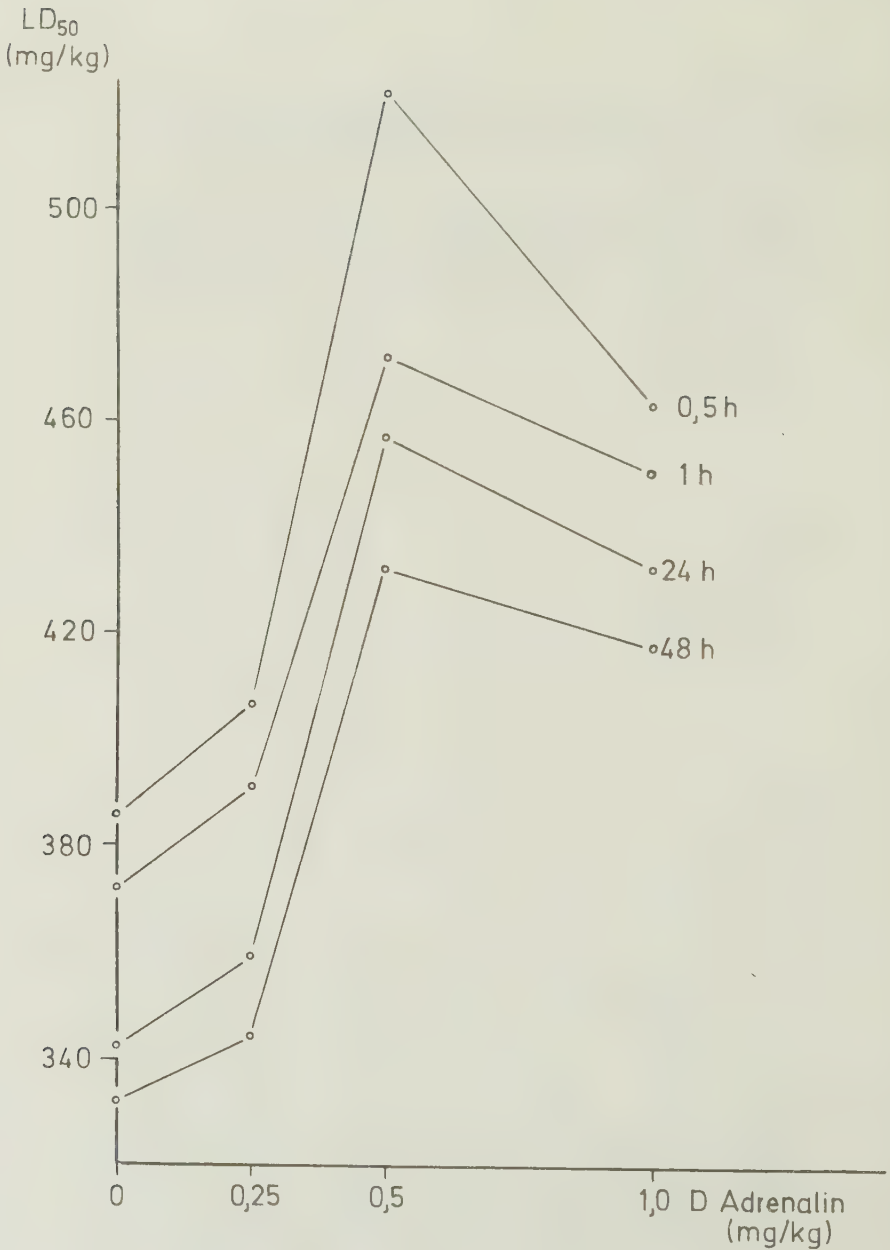


Abb. 14: $LD_{50}(PMT) = f(D_{Adrenalin})$; $t = k$

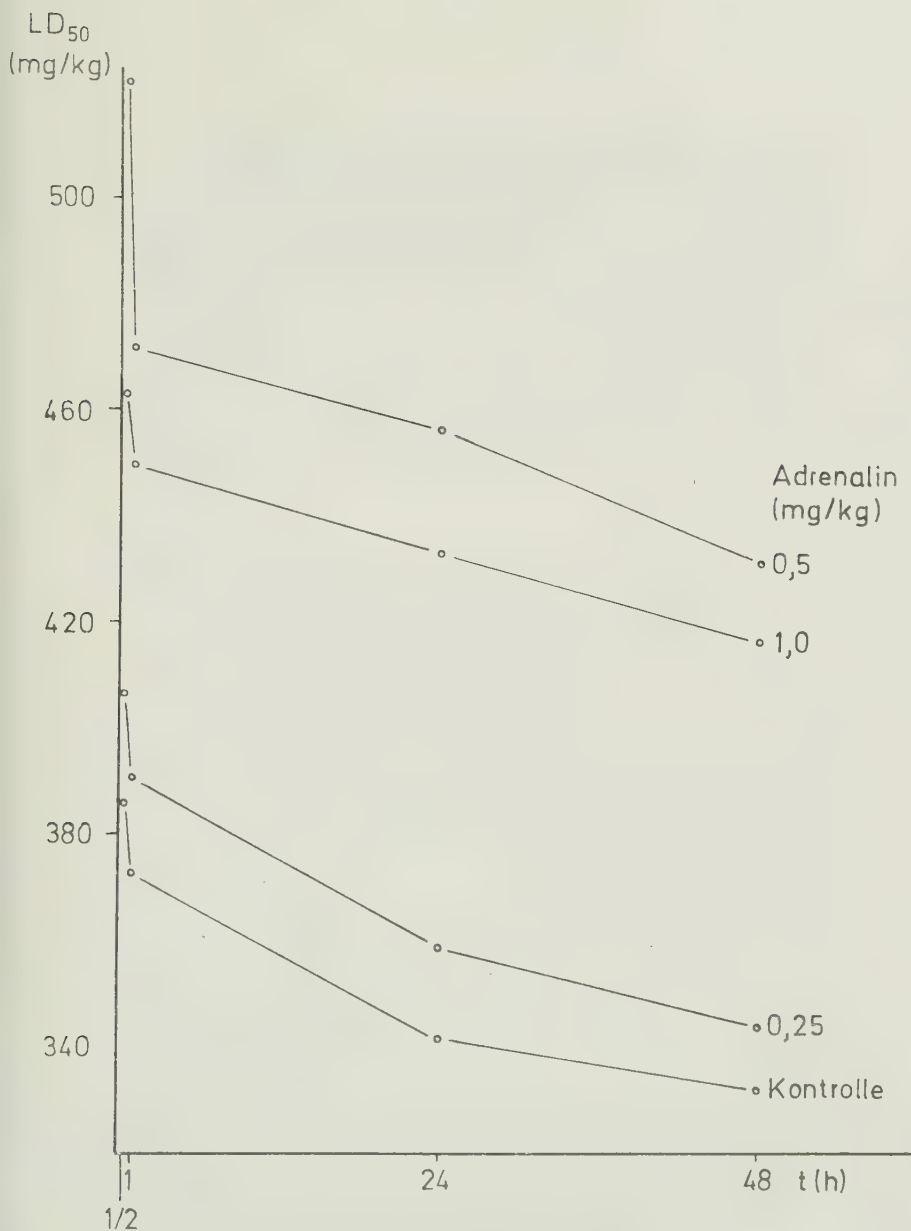


Abb. 15: $LD_{50}(PMT) = f(t)$; $D_{Adrenalin} = k$

Aus den Tabellen 16 - 18 bzw. Abbildungen 14 und 15 ergibt sich, daß Adrenalin bis zu einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht die Toxizität von PMT zu erniedrigen vermag (Abbildung 14), bzw. daß die Toxizität von PMT mit der Zeit zunimmt (Abbildung 15); d.h., daß Adrenalin keine anhaltende Schutzwirkung hervorzubringen vermag.

5.3. Antagonisierung mit Antihistaminika

Die Wirkungsverstärkung der Tetracycline an Bronchialmuskulatur und Kreislauf nach Histaminvorsensibilisierung war Anlaß zur Untersuchung einer Antagonisierung der Tetracyclinwirkung durch ein Antihistaminikum.

5.3.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 120 konventionell gehaltene und ernährte weiße Mäuse männlichen Geschlechts mit einem Gewicht von $21,3 \pm 1,6$ g ($\bar{x} \pm s_x$).

5.3.2. Reagenzien

- a. Naphthalin-disulfonsäure, Mebhydrolin
3-Methyl-9-benzyl-tetrahydro-y-carbolin-naphthalin-1,5-disulfonat
 $C_{48}H_{48}N_4O_6S_2$
Omeril[®], BAYER, Leverkusen
- b. Pyrrolidino-methyl-tetracyclin, Reinsubstanz
Farbwerke HOECHST, Frankfurt/Main

5.3.3. Lösungen

- a. Mebhydrolinlösung
1,0 %ig in aqua dest.
- b. PMT-Lösung
in 0,9 %iger NaCl-Lösung

5.3.4. Versuchsdurchführung

Den Versuchstieren wurde das verwendete Antihistaminikum 15 Minuten vor der intraperitonealen Verabreichung von PMT verabfolgt. Mebhydrolin wurde in Dosen von 25, 50 und 100 mg/kg Körpergewicht in

0,2 ml aqua dest. pro 20 g Maus peroral verabreicht.

Die Ermittlung der Absterbehäufigkeit erfolgte in der 30. und 60. Minute und 24 bzw. 48 Stunden nach der PMT-Applikation. Die LD₅₀ wurde mittels Probitanalyse errechnet (41 a).

5.3.5. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Antagonisierungsversuche mit Mebhydrolin gehen aus den Tabellen 19 - 21 hervor. Sie sind außerdem in Abbildung 16 und 17 graphisch dargestellt.

Tab. 19: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse nach Applikation von PMT und 25 mg Mebhydrolin pro kg Körpergewicht

PMT (mg/kg KG)	n	H _{1/2h}	H _{1h}	H _{24h}	H _{48h}
367,8	8	2	2	3	3
376,8	8	2	3	4	4
394,8	8	3	4	6	6
414,5	8	6	7	7	7
435,2	8	7	7	7	7
LD ₅₀ (mg/kg KG)		397,0	389,0	375,5	375,5
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)		± 7,4	± 7,4	±11,5	±11,5

Tab. 20: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse nach Applikation von PMT und 50 mg Mebhydro-
lin pro kg Körpergewicht

PMT (mg/kg KG)	n	H _{1/2h}	H _{1h}	H _{24h}	H _{48h}
376,8	8	1	1	3	3
394,8	8	1	2	4	4
414,5	8	3	4	6	6
435,2	8	5	6	7	7
446,0	8	6	7	7	7
LD ₅₀ (mg/kg KG)		424,7	413,7	390,7	390,7
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)		± 8,0	± 6,7	±12,2	±12,2

Tab. 21: Absterbehäufigkeit weißer Mäuse nach Applikation von PMT und 100 mg Mebhydro-
lin pro kg Körpergewicht

PMT (mg/kg KG)	n	H _{1/2h}	H _{1h}	H _{24h}	H _{48h}
376,8	8	4	4	5	5
394,8	8	5	5	6	6
414,5	8	4	5	6	6
435,2	8	6	6	7	7
446,0	8	7	7	7	7
LD ₅₀ (mg/kg KG)		382,6	378,3	344,2	344,2
^s LD ₅₀ (mg/kg KG)		±23,7	±25,7	±50,1	±50,1

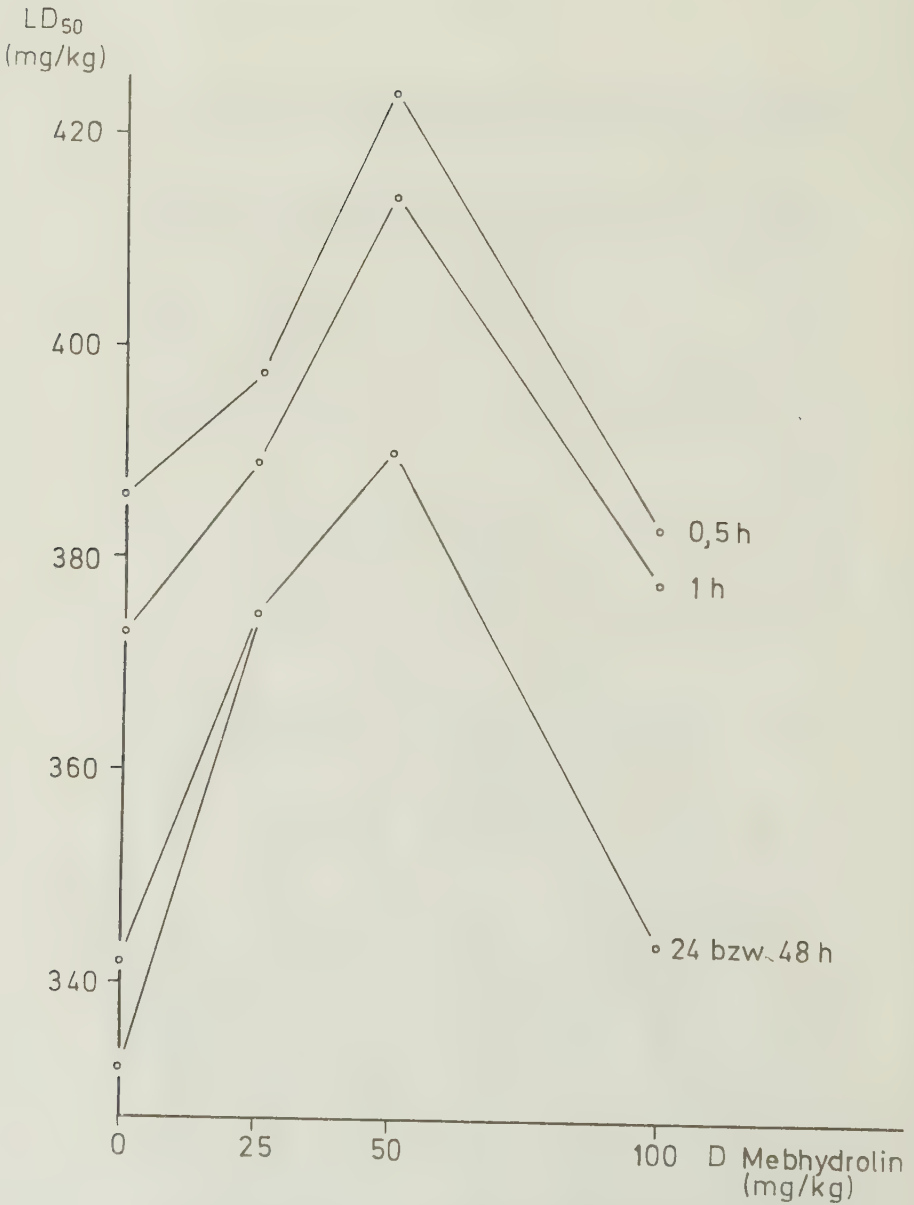


Abb. 16: $LD_{50(PMT)} = f(D_{Mebhydrolin})$; $t = k$

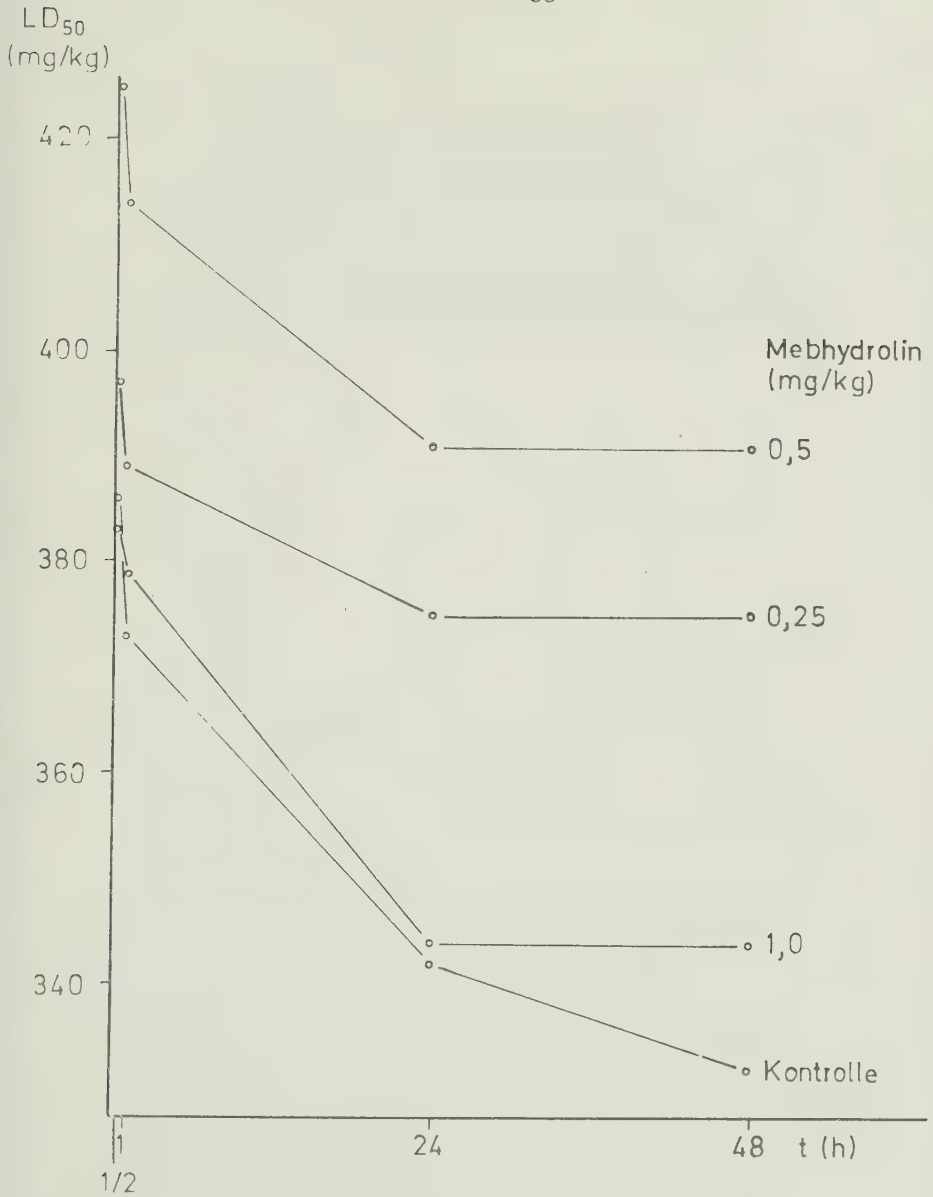


Abb. 17: $LD_{50}(PMT) = f(t)$; $D_{Mebhydrolin} = k$

Aus den Tabellen 19 - 21 bzw. den Abbildungen 16 und 17 läßt sich entnehmen, daß Mebhydrolin in einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht die Toxizität von PMT 30 und 60 Minuten nach der Applikation signifikant erniedrigt ($p < 0,05$). Weiter läßt sich entnehmen, daß Mebhydrolin in einer Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht offensichtlich überdosiert ist.

IV. DISKUSSION

Den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen sind folgende Erläuterungen hinzuzufügen:

Die nach intravenöser Applikation von Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin und Pyrrolidino-methyl-tetracyclin an Meerschweinchen beobachtete Verkleinerung des Lungenvolumens ist qualitativ mit der Wirkung von Acetylcholin und Histamin an diesem Organ vergleichbar. Es liegt deshalb nahe, sie - wie bei diesen Substanzen - als Bronchospasmus zu interpretieren. Hinzu kommt, daß die Annahme eines Bronchospasmus auch mit dem klinischen Wirkungsbild bei Mäusen, Ratten und Kaninchen sowie mit dem pathologisch-anatomischen Lungenbefund bei Kaninchen vereinbar ist.

Eine Verkleinerung des Lungenvolumens nach intravenöser Verabreichung von Tetracyclinen ist auch an anderen Spezies bekannt. Dies zeigen Untersuchungen von TAUBERGER et.al. (115) an Menschen, welchen Pyrrolidino-methyl-tetracyclin bzw. Doxycyclin verabreicht worden war.

Das Zustandekommen eines Bronchospasmus ist wahrscheinlich auf eine direkte Tetracyclinwirkung an der Bronchialmuskulatur und/oder eine durch Tetracycline bewirkte Histaminausschüttung zurückzuführen. Für eine spasmogene Wirkungskomponente der Tetracycline sprechen die von ARRIGONI et.al. (7) durchgeführten Untersuchungen an der glatten Muskulatur des Harnleiters und die von BENZI et.al. (10) beschriebene Tetracyclinwirkung an der Trachealmuskulatur. Andererseits würde eine Mitbeteiligung von Histamin die oben beschriebene Blutdrucksenkung von Pyrrolidino-methyl-tetracyclin ebenso

verständlich machen wie die bei Oxytetracyclin, Tetracyclin und Pyrrolidino-methyl-tetracyclin beobachtete Tachyphylaxie nach wiederholter Applikation (s. dazu Tabelle Seite 42 und Abbildung 2-4). Hinzu kommt, daß auch den basischen Streptomyces-Antibiotica eine Histaminfreisetzung zugesprochen wird (5).

Gleichfalls in Übereinstimmung mit dieser Interpretation der Untersuchungsergebnisse befindet sich die günstige Beeinflussung der Toxizität von Pyrrolidino-methyl-tetracyclin durch Adrenalin, da dessen broncholytische β -Rezeptorenwirkung gut bekannt ist. Daneben spricht die zwar vorhandene, aber relativ schwache Wirkung des Antihistaminicums Mephhydrolin dafür, daß neben Histamin noch andere pharmakodynamische Effekte (die direkte muskulotrope Wirkung der Tetracycline) im Spiel sind.

Eine neuromuskuläre Blockadewirkung der Tetracycline wird durch den "head drop"-Effekt beim Kaninchen nahegelegt und durch die Hemmung des Rattengastrocnemius bei fortlaufender Reizung des Nervus ischiadicus bewiesen. Pyrrolidino-methyl-tetracyclin ist in dieser Hinsicht wirksamer als die anderen untersuchten Derivate, welche sich in ihrer neuromuskulärblockierenden Wirkung nicht unterscheiden.

Die neuromuskuläre Blockade wird durch Calciumionen nicht antagonisiert, wie dies bei einer Magnesiumblockade der Fall ist. Sie läßt sich jedoch durch Neostigmin abschwächen. Diese Befunde sind bemerkenswert, weil sie Hinweise auf den Mechanismus der Tetracyclinblockade liefern. Sie sprechen eher für eine postsynaptische curareartige Wirkung (Blockade der postsynaptischen Nicotinrezeptoren)

als für einen präsynaptischen Angriffspunkt (Hemmung der Acetylcholinfreisetzung).

Auch andere Untersucher (64) berichten über eine antagonistische Wirkung des Neostigmins und des Ambenoniums, aber auch des Calciums bei der neuromuskulären Tetracyclinblockade. Sie haben allerdings mit Katzen gearbeitet und Calcium *n a c h* Neostigmin appliziert, was bei den eigenen Untersuchungen nicht der Fall war.

Die Nützlichkeit von Cholinesterasehemmstoffen zur Beseitigung einer Endplattenblockade durch Tetracycline ist nicht unwidersprochen geblieben, denn Neostigmin führt beispielsweise bei totaler neuromuskulärer Blockade sofort zum Tod. BEZZI und GESSA (11) beschrieben diesen Effekt beim Kaninchen. Die Ursache ist mit großer Wahrscheinlichkeit ein cholinerges Herzstillstand. Um ihn zu vermeiden und eine gezielte Stimulation der neuromuskulären Endplatte sicherzustellen, muß *v o r* der Verabreichung von Cholinesteraseblockern Atropin appliziert werden. Es verhindert die unerwünschten muscarinartigen Acetylcholinwirkungen - auch am Herzen - und ist damit eine unabdingbare Voraussetzung der cholinergen Endplattenstimulation.

Ein scheinbarer Widerspruch zu der fehlenden Calciumwirkung an der Skelettmuskulatur ist die Toxizitätserniedrigung der Tetracycline durch Calciumgluconat. Dieser Widerspruch erlaubt jedoch gewisse Rückschlüsse über das Zustandekommen der Schutzwirkung des Calciums: sie beruht offensichtlich auf einer Bindung und damit Inaktivierung der Tetracycline durch Calcium und hat nichts mit

der neuromuskulären Endplatte zu tun.

Abschließend ist noch einmal darauf hinzuweisen, daß die beobachteten Nebenwirkungen der untersuchten Tetracycline z.T. mit relativ hohen Dosen provoziert wurden. Dies kann jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß parenteral applizierte Tetracycline nicht harmlos sind und deshalb besonders exakt dosiert und mit definierter Applikationsgeschwindigkeit verabreicht werden müssen. Welche qualitativen Effekte bei einer Mißachtung dieses Gebotes prinzipiell zu erwarten sind, zeigen die vorgelegten Untersuchungsergebnisse.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über experimentell untersuchte Wirkungen hoher Dosen von parenteral verabreichtem Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin und Pyrrolidino-methyl-tetracyclin bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen berichtet.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die genannten Tetracycline verursachen beim Meerschweinchen in intravenösen Dosen von 2,5 - 10,0 mg/kg Körpergewicht eine Verkleinerung des Lungenvolumens infolge Bronchospasmus, wobei nach Oxytetracyclin, Tetracyclin und PMT eine Tachyphylaxie zu beobachten ist.
2. Beim gleichen Tier erzeugen intravenöse Dosen aller vier Tetracycline von 5 - 10 mg/kg Körpergewicht eine Bradykardie und Verstärkung der T - Welle des EKGs.

Bei der Katze rufen intravenöse Pyrrolidino-methyl-tetracyclin-Dosen von 2,5 mg/kg Körpergewicht eine Blutdrucksenkung hervor.

3. Alle vier Tetracycline verursachen in kumulativen intravenösen Dosen von 25 - 35 mg/kg Körpergewicht bei der Ratte eine Blockade der neuromuskulären Endplatte, welche sich durch Neostigmin nach Atropinvorbehandlung - nicht durch Calcium - antagonisieren läßt.
4. Im Gegensatz dazu vermindert Calcium(gluconat) jedoch die akute Toxizität aller untersuchten Tetracycline für die Maus. Die Toxizität von Pyrrolidino-methyl-tetracyclin läßt sich außerdem durch Adrenalin und Mebhydrolin günstig beeinflussen.

SUMMARY

The adverse effects of overdosed, parenterally administered chlortetracycline, oxytetracycline, tetracycline and pyrrolidinyl-methyl-tetracycline (rolitetracycline) were studied in experiments with mice, rats, rabbits, guinea pigs and cats.

The following observations were made:

1. Intravenous administration of the aforementioned tetracyclines (2,5 - 10,0 mg/kg) causes a decrease in the respiratory volume of the guinea pig lung as consequence of bronchial constriction. In this respect the actions of oxytetracycline, tetracycline and rolitetracycline are tachyphylactic.

2. The investigated tetracyclines have a bradycardic effect on the heart of the guinea pig and induce a rise in the T - wave of the ECG.

In cats 2,5 mg/kg rolitetracycline provokes a depression of the arterial blood pressure.

3. Intravenous doses of 25 - 35 mg/kg of all four tetracyclines produce a blockade of the neuromuscular transmission in the gastrocnemius-sciaticus preparation of the rat. This blockade is not antagonised by calcium, whereas the partial antagonistic action of neostigmin is effective only under simultaneous atropinisation.
4. Calcium gluconate, however, causes a decrease in the toxic effects of the tetracyclines in mice. Adrenalin and mebhydrolin also positively influence the toxicity of rolitetracycline in mice.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMSON, R.R.
The neuromuscular blocking action of paromomycin
Antibiot. Chemother. 11, 429, 1961
2. ADAMSON, R.R.
The neuromuscular blocking properties of various antibiotics
Proc. Soc. expt. Biol. Med. 105, 494, 1960
3. ALBERT, A.
Avidity of the tetracyclines for the cations of metals
Nature, 177, 433, 1956
4. ALBERT, A.
Avidity of terramycin and aureomycin for metallic cations
Nature, 172, 201, 1953
5. AMANN, R.
Akute Nebenwirkungen basischer Antibiotica durch Histaminfreisetzung
Arzneimittelforschung, 12, 88, 1962
6. ANDERSON, G., L. EKMAN, S. PERSSON and G. TUFVESSON
Lethal complications following administration of oxytetracyclin in the horse
Nord. Vet. Med. 23, 9, 1971

7. ARRIGONI, E., G. BENZI and A. FERRARA
Effects of tetracyclines and 4-epiderivatives
on the urether
Brit. J. Pharm. 44, 788, 1972
8. BATEMAN, J.C., J.R. BARBEIRO, P. GRIVE,
C.T. CLOPP and H. PIERPONT
Fatal complications of intensive antibiotics
therapy in patients with neoplastic disease
Arch. intern. Med. 90, 763, 1952
9. BENITZ, K.F. and H.F. DIERMEIER
Renal toxicity of tetracycline degeneration
products
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 115, 930, 1964
10. BENZI, G., F. BERTE, E. ARRIGONI, A. FERRARA
and L. SANGUINETTI
Action of antibiotics on respiratory tract
IV: Tetracyclines and 4-epiderivatives
J. Pharm. Sci. 60, 321, 1971
11. BEZZI, G. and G.L. GESSA
Influence of antibiotics on the neuromuscular
transmission in mammals
Antibiotics Ther. 11, 710, 1961
12. BEZZI, G. and G.L. GESSA
The neuromuscular blocking action of some
antibiotics
Nature 184, 905, 1959

13. BIANCHI, C.P.
Calcium movements in striated muscle during
contraction and contracture
in: Biophysics of physiological and pharma-
cological actions
Hrsg.: SCHANES, A.M.
Amer. Ass. Adv. Sci., Washington, 1961
14. BLACKWOOD, R.K., J.J. BEEREBOOM, H. RENNARD,
S. WITTENAU and C.R. STEPHENS
6-Methylene-tetracyclines: a new class of
tetracycline antibiotics
J. Amer. chem. Soc. 83, 2773, 1961
15. BOHN, H. und E. KOCH
Die Wirkung der intravenösen Tetracyclin-
behandlung auf die mit Hochdruck einher-
gehende Pyelonephritis
Dtsch. med. Wschr. 84, 1724, 1959
16. BOHN, H. und E. KOCH
Die intravenöse Behandlung mit dem Reverin[®]
Münchn. med. Wschr. 100, 671 1958
17. BOOTHE, J.H., J. MORTON, J.P. WILKINSON and
J. WILLIAMS
Tetracycline
J. Amer. chem. Soc. 75, 4621, 1953
18. BÖTTIGER, L.E. (1955)
zit. nach BRUNNER, R. und G. MACHEK (19)

19. BRUNNER, R. und G. MACHEK
Die Tetracycline
in: Die Antibiotica 2. Teil
Verlag Hans Carl, Nürnberg
20. BRYER, M.S., E.B. SCHOENBACH, C.A. CHANDLER,
E.A. BLISS and P.H. LONG
Aureomycin: experimental and clinical
investigations
J. Amer. med. Assoc. 138, 117, 1948
21. BUSH, G.H.
Antibiotic paralysis
Brit. Med. J. 2, 1062, 1962
22. BUYSKE, D.A., J.H. EISNER and R.G. KELLY
Concentration and persistence of tetracycline
and chlortetracycline in bone
J. Pharmacol. 130, 150, 1960
23. COCKING, E.C.
Action of growth substances, chelating agents
and antibiotics on isolated root protoplasts
Nature, 193, 998, 1962
24. CONOVER, L.H., W.T. MORELAND, A.R. ENGLISH
C.R. STEPHENS and F.J. PILGRIM (1953)
zit. nach BRUNNER, R. und G. MACHEK (19)
25. CORRADO, A.P. and A.O. RAMOS
Neomycin, its curariform and ganglioplegic
actions
Rev. Brazil. Biol. 18, 81, 1958

26. CORRADO, A.P., A.O. RAMOS and C.T. DEESCOBAR
Neuromuscular blockade by neomycin: potentiation by ether anesthesia and d-tubocurarine and antagonism by calcium and prostigmin
Arch. internat. Pharmacodyn. 121, 380, 1959

27. CORRADO, A.P.
Respiratory depression due to antibiotics: calcium in treatment
Anesthesiology, 42, 1, 1965

28. CUNNINGHAM, R.W., L.R. HINES, E.H. STOCKEY, R.E. VESSEY and N.N. YUDA (1954)
zit. nach BRUNNER, R. und G. MACHEK (19)

29. DAVIS, J.S. and R.H. KAUFMANN
Tetracycline toxicity
Amer. J. Obstet. Gynec. 95, 523, 1966

30. DAVIS, P.A.
Tetracyclines and yellow teeth
Lancet, 1, 743, 1962

31. DEL-CASTILLO, J. and L. ENGBAER
The nature of the neuromuscular block produced by magnesium
J. Physiol. 124, 370, 1954

32. DIMMLING, T., H. HÜNER, W. LUTZEYER und G. SIMON
Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (Reverin)[®]
Münchn. med. Wschr. 100, 676, 1958

33. DIMMLING, T. und W.H. WAGNER
Konzentrationen von Tetracyclinen im Serum
nach oraler und intravenöser Gabe
Arzneimittelforschung, 13, 1288, 1963
34. DOWLING, H.F., M.H. LEPPER, L.K. SWEET and
R.L. BRICKHOUSE
Studies on serum concentrations in humans
and preliminary observations on the treatment
of human infections with aureomycin
Ann. N.Y. Acad. Sci. 51, 175, 1948
35. DUGGAR, B.M.
Aureomycin: a product of the continuing
search for antibiotics
Ann. N.Y. Acad. Sci. 51, 175, 1950
36. DUNITZ, I.D. and J.E. LEONHARD
X-ray analysis of some antibiotic substances
J. Amer. chem. Soc. 72, 4276, 1950
37. EISENBERG, G.M., E.L. FOLTZ, A.J. PALAZZOLO
and H.F. FLIPPIN (1955)
zit. nach BRUNNER, R. und G. MACHEK (19)
38. ENGLISH, A.R., S.Y. P'AN, T.J. McBRIDE,
J.F. GARDOCKI, G. VAN HALSEMA and W.A. WRIGHT
zit. nach BRUNNER, R. und G. MACHEK (19)
39. ELMQVIST, D. and S. THESLEFF
A study of acetylcholin induced contractures
in denervated mammalian muscle
Acta. Pharmacol. et. Toxicol. 17, 84, 1960

40. ELMQVIST, D. and J.O. JOSEFSSON
The nature of the neuromuscular block
produced by neomycin
Acta. Physiol. Scand. 54, 105, 1962
41. FELLNER, M.J. and R.L. BAER
Immunologic studies in a patient sensitive
to tetracycline and penicilin
Arch. klin. exp. Derm. 224, 157, 1966
- 41a. FINK, H. und G. HUND
Probitanalyse mittels programmgesteuerter
Rechenanlagen
Arzneimittelforschung, 15, 624, 1965
42. FINLAY, A.C., G.L. HOBBY and S.Y. P'AN
Terramycin - a new antibiotic
Science, 111, 85, 1950
43. FINNLAND, M., E.M. PURCELL, S.S. WRIGHT,
B.D. LOVE, T.W. MOU and E.H. KASS
Clinical and laboratory observations of a
new antibiotic
J. Amer. med. Assoc. 154, 561, 1954
44. FRIMPTER, G.W., A.E. TIMPANELLI, W.J. EISEN-
MENDER, H.S. STEIN and L.I. EHRLICH
Reversible "Fanconi syndrome" caused by
degraded Tetracyclin
J. Amer. med. Assoc. 184, 111, 1963
45. GIBBELS, E.
Weitere Beobachtungen zur Nebenwirkung intra-
venöser Reverin[®]-Gaben bei Myasthenia gravis
Dtsch. med. Wschr. 92, 1153, 1967

46. GÖCKE, T.M., E.B. WELLS, H.S. COLLINS and M. FINNLAND
Blood levels and urinary excretion of aureomycin after i.v. and i.m. administration
J. Lab. Clin. Med. 36, 100, 1950

47. GOLD, G.N. and A.P. RICHARDSON
An unusual case of neuromuscular blockade of colistin methanesulfonate
Amer. J. Med. 41, 316, 1966

48. GOODMAN, L.S. and A. GILMAN
The pharmacological basis of therapeutics
III. Edition
Macmillan Comp., New York, 1965

49. GOUVERITCH, A., M. MISEK, and J. LEIM (1955)
zit. nach BRUNNER, R. und G. MACHEK (19)

50. HANAHOE, T.H. and G. STURMAN
Comparism of the neuromuscular blocking action of (+)-tubocurarine and piperazine in the leech, frog, rat and cat
Brit. J. Pharm. 41, 421 P, 1971

51. HARNED, B.K., R.W. CUNNINGHAM and M.C. CLARK
The pharmacology of duomycin
Ann. N.Y. Acad. Sci. 54, 182, 1940

52. HERGOTT, J. und L. THER
Zur Pharmakologie des Pyrrolidino-methyl-tetracyclin
Münchn. med. Wschr. 100, 663, 1958

53. HIGUCHI, T. and S. BOLTON
The solubility and complexing properties
of oxytetracyclin and tetracyclin
Nature 172, 201, 1953
54. HOKKANEN, E.
The aggravating effect of some antibiotics
on the neuromuscular blockade in myasthenia
gravis
Acta. Neurol. Scand. 40, 346, 1964
55. JENKINSON, D.H.
The nature of the antagonism between calcium
and magnesium at the neuromuscular junction
J. Physiol. 138, 434, 1957
56. KANE, J.H., A.C. FINLAY and B.A. SOBIN
Antimicrobial agents from natural sources
Ann. N.Y. Acad. Sci. 53, 226, 1950
57. KATZ, B. and R. MILEDI
The release of acetylcholine from nerve
endings by graded electric pulses
Proc. Roy. Soc. Ser. Biol. 167, 23, 1967
58. KELLER, H., W. KRÜPE, H. SOUS and H. MÖCKTER
Versuche zur Toxizitätsminderung basischer
Streptomyces Antibiotica
Arzneimittelforschung, 6, 585, 1956
59. KELLY, R.G and D.A. BUYSKE
Metabolism of tetracycline in the rat
and dog
J. Pharmacol. 130, 144, 1960

60. KLINKER, J. and R. KATZ
The tetracycline fluorescence in diagnosis
of gastric carcinoma
Gastroenterology, 41, 29, 1961
61. KNOTHE, H.
Die Wirkung von Pyrrolidino-methyl-tetracyclin
auf die Darmflora bei intravenöser und intra-
muskulärer Applikation
Arzneimittelforschung, 8, 518, 1958
62. KONZETT, H. und R. RÜSSLER
Versuchsanordnung zu Untersuchungen an der
Bronchialmuskulatur
Naunyn - Schmiedebergs Arch. expt. Path.
Pharmakol. 195, 71, 1940
63. KREKELLER, H., G. NIEDING, M. SCHOOB,
U. SCHMIDT, H. WEIH and E. WINKLER
The influence of tetracyclines for intra
venous application on the pulmonary and
circulatory functions of healthy persons and
patients with chronic bronchitis
Arzneimittelforschung, 21, 1637, 1971
64. KUBIKOWSKI, P. and Z. SZRENIAWSKI
The mechanism of neuromuscular blockade
by antibiotics
Arch. internat. Pharmacodyn. 146, 549, 1963
65. LACHMAN, S.J.
Anaphylactic reactions to oral tetracycline
Med. Proc. 4, 587, 1958

66. LEW, H.T. and S.W. FRENCH
Tetracycline nephrotoxicity and non-oliguric
acute renal failure
Arch. intern. Med. 118, 123, 1966
67. LINDQUIST, R.R. and F.X. FELLERS
Degraded tetracycline nephropathy
Lab. Invest. 15, 864, 1966
68. LÜTZENKIRCHEN, A. und M. SCHOOG
Vergleichende bakteriologische und tier-
experimentelle und klinische Beobachtungen
über Tetracycline
Arzneimittelforschung, 4, 485, 1954
69. MARTIN-SMITH, M.
in: Medicinal chemistry - Vol II
Edited by ARIENS, E.J.
Academic Press, New York, 1971
70. MAVOMATIS, F.
Tetracycline nephrotoxicity
J. Amer. med. Assoc. 193, 191, 1965
71. MAYNARD, A.L., J.C. ANDRIOLA and A. PRIGOT
(1955)
zit. nach BRUNNER, R. und G. MACHEK (19)
72. McCORMICK, J.R.D., N.O. SJOLANDER, U. HIRSCH,
E.R. JENSEN and A.P. DOERSCHUK
A new family of antibiotics: The demethyl-
tetracyclines
J. Amer. chem. Soc. 79, 4561, 1957

73. McCORMICK, J.R.D., E.R. JENSEN, P.A. MILLER
and A.P. DOERSCHUK
The 6-deoxytetracyclines: Further studies on
the relationship between structure and anti-
bacterial activity in the tetracycline series
J. Amer. chem. Soc. 82, 3381, 1960
74. McQUILLEN, M.P., H.E. KANTOR and J.E. O'ROURKE
Myasthenic syndrome associated with antibiotics
Arch. Neurol. 18, 402, 1968
75. MEIHOFF, W.E., D.N. PASQUALE and W.J. JACOBY
Tetracycline induced hepatic coma, with
recovery
Obstet. Gynec. 29, 260, 1967
76. MIDDLETON, W.H., D.D. MORGAN and F. MOYERS
Neostigmin therapy for apnea occurring after
administration of neomycin
J. Amer. med. Assoc. 165, 2186, 1967
77. MILLER, J.B.
Hypoglycaemic effect of oxytetracycline
Brit. med. J. 2, 1007, 1966
78. MILLER, S.E.P., R.N. MACSWEEN, A.C. GLENN,
K. TRIBEDI and J. MOORE
Brit. J. expt. Path. 48, 51, 1967
79. MINIERI, P.P., M.C. FIRMAN, A.G. MISTRETTA,
A. ABBY, C.E. BRICKEN, N.E. RIGLER and H. SOKOL
zit. nach BRUNNER, R. und G. MACHEK (19)

80. MISRA, R.C. S.N. SAXENA and H.K. CHUTTANI
Clinical and bacteriological evaluation of
doxycyclin
Chemotherapy, 14, 54, 1969
81. MOLITOR, H., O.E. GRAESSLE, S. KUNA,
C.W. MUSHETT and R.H. SILBER
Some toxicological and pharmacological
properties of streptomycin
J. Pharm. 86, 151, 1946
82. MOTA, I., D. DASILVA and J. FERNAANDES
The inhibition of mast cell damage and
histamin release in anaphylaxis by pyridine
and diphosphopyridine nucleotidase inhibitors
Brit. J. Pharm. 15, 405, 1960
83. NAIMAN, J.G., M.D. SAKURAI and J.D. MARTIN
The antagonism of calcium and neostigmine to
kanamycin induced neuromuscular paralysis
J. Surg. Res. 5, 323, 1965
84. NAIMAN, J.G. and J.D. MARTIN
Some aspects of neuromuscular blockade by
polymyxin-b
J. Surg. Res. 7, 199, 1967
85. OXFORD, A.E.
A colorimetric methode, based on metallic
complex formation, for the detection of
aureomycin in presence of amino acids
and proteins
Nature, 172, 201, 1953

86. P'AN, S., L. SCADUTO and M. CULLEN
Pharmacology of terramycin in experimental
animals
Ann. N.Y. Acad. Sci. 53, 238, 1950/51
87. PARISI, A.F. and M.H. KAPLAN
Apnea during treatment with sodiumcolisti-
methate
J. Amer. med. Assoc. 194, 298, 1965
88. PATON, W.D.M.
The effects of muscle relaxants other than
muscle relaxation
Anesthesiology, 20, 453, 1959
89. PATON, W.D.M. and E. J. ZAIMIS
Clinical potentialities of certain bisquater-
nary salts causing neuromuscular and
ganglionic block
Nature, 162, 810, 1948
90. PATSCH, R.
Die Tetracycline
in: Antibiotica Ratgeber
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1965
91. PAUL, H.E. and J. HARRINGTON (1951)
zit. nach HIGUCHI (53)
92. PERKINS, R.L.
Apnea with intramuscular colistin therapy
J. Amer. med. Assoc. 190, 421, 1964

93. PITTINGER, C.B. and J.P. LONG
Danger of intraperitoneal neomycin during
ether anesthesia
Surgery, 43, 445, 1958

94. PITTINGER, C.B. and J.P. LONG
Neuromuscular blocking action of neomycin
sulfate
Antibiot. Chemother. 8, 198, 1957

95. PITTINGER, C.B.
Antibiotic induced paralysis
Anesth. Analg. 49, 487, 1970

96. PITTINGER, C.B., J.P. LONG and J.R. MILLER
The neuromuscular blocking action of neomycin
Anesth. Analg. 37, 276, 1958

97. PITTINGER, C.B.
pH and streptomycin influences upon ionic
calcium in serum
Anesth. Analg. 49, 540, 1970

98. PRIDGEN, J.E.
Respiratory arrest thought to be due to intra-
peritoneal neomycin
Surgery, 40, 571, 1956

99. PULLMAN, T.N., A.R. LAVENDER and M. FORLAND
Synthetic chelating agents in clinical medicine
Ann. Rev. Med. 14, 175, 1963

100. RAHAMINOFF, R.
zit. nach RACK, P.M.H. and D.R. WESBURY
J. Physiol. 186, 698, 1966
101. REGNA, P.P., I.A. SOLOMONS, K. MURAI,
A.E. TIMBRECK, K.J. BRUNNINGS and W. LAZIER
The isolation and general properties of
terramycin and terramycin salts
J. Amer. chem. Soc. 73, 4211, 1956
102. RICKERT, P.
Die Entstehung frischer nekrotischer Kolitiden
während einer antibiotischen Behandlung
Dtsch. med. Wschr. 22, 855, 1955
103. SAWABALA, P.B. and J.B. DILLON
The action of some antibiotics on the human
nerve-muscle complex
Anesthesiology, 20, 659, 1959
104. SCHAER, H.
Kreislaufwirkungen von nicht depolarisierenden
Muskelrelaxantien
in: Anesthesiology und Wiederbelebung, Vol. 63
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1971
- 104 a. SCHIFFER, M.A.
Fatty liver associated with administration of
tetracycline in pregnant and non pregnant
women
Amer. J. Obstet. Gynec. 96, 326, 1966
105. SCHMID, A.
Zur Pharmakologie und Toxikologie der Anti-
biotica
Der Praktische Tierarzt, 50, 503, 1969

106. SCHOLTAN, W. und J. SCHMID
Die Bindung der Antibiotika an die Eiweiß-
körper des Serums
Arzneimittelforschung, 13, 288, 1963
107. SENN, A.
Nebenwirkungen der Antibiotica
Praxis, 42, 407, 1953
108. SIEDEL, W., A. SÖDER und F. LINDER
Die Aminomethylierung der Tetracycline: Zur
Chemie des Reverin[®]
Münch. med. Wschr. 100, 661, 1958
109. SIROTA, J.H. and A. SALZMAN
The renal clearance and plasma protein binding
of aureomycin in man
J. Pharm. exp. Ther. 100, 210, 1950
110. STRAUCH, D. und E. KOCH
Die Reverin[®] Konzentration im Blut und Urin
nach einmaliger intravenöser Injektion
Münch. med. Wschr. 100, 668, 1958
111. STRAW, R.N., J.B. HOOK, H.E. WILLIAMSON
and C.L. MITCHELL
J. Pharm. Sci. 54, 1814, 1965
112. SWAIN, H.H., G.F. KIPLINGER and T.M. BRODY
Actions of antibiotics on the isolated
dog heart
J. Pharm. exp. Ther. 117, 151, 1956

113. SWAIN, H.H. (1955)
zit. nach SWAIN et.al. (112)
114. TANG, A.H. and L.A. SCHROEDER
The effect of lincomycin on neuromuscular
transmission
Toxicol. appl. Pharm. 12, 44, 1960
115. TAUBERGER, G., M. SCHOOG, V. RÜZEL, R. KULLMANN
and E. WINKLER
Comparative investigations of the circulatory
actions of doxycycline and rolitetraeyclin after
i.v. injecti
Arzneimittelforschung, 21, 1465, 1971
116. THER, L., J. HERGOTT und G. VOGEL
Zur Pharmakologie des Pyrrolidino-methyl-
tetracyclins (Reverin®)
117. TOMAN, J.E.P.
Neuropharmacology of peripheral nerves
Pharmacol. Rev. 4, 2, 1952
118. VITAL-BRAZIL, O. and A.P. CORRADO
The curariform action of streptomycin
J. Pharm. exp. Ther. 120, 452, 1957
119. VITAL-BRAZIL, O.
Streptomycin effect on the skeletal muscle
stimulation produced by acetylcholin
Arch. internat. Pharmacodyn. 130, 136, 1961

120. VITAL-BRAZIL, O. and J. PRADO-FRANCESHI
The nature of neuromuscular block produced by
neomycin and gentamycin
Arch. internat. Pharmacodyn. 179, 78, 1969

121. VITAL-BRAZIL, O. and J. PRADO-FRANCESHI
The neuromuscular blocking action of gentamycin
Arch. internat. Pharmacodyn. 179, 65, 1969

122. VONDERBANK, H.
Aureomycin[®] and Achromycin[®]
Arzneimittelforschung, 6. Beiheft, 1956
Verlag Editio Cantor, Aulendorf i. Württ.

123. WALLAM, I.S. and H.B. HILTON
Teeth pigmented by tetracycline
Lancet, 1, 827, 1962

124. WASER, P.
Pharmakologie der Muskelendplatten
Schweiz. Arch. Neurolog. Psychiat. 82, 298, 1958

125. WEISS, P.J., M.L. ANDREW and W.W. WRIGHT
Solubility of antibiotics in 24 solvents:
use in analysis
Antibiotics Chemother. 7, 374, 1957

126. WELCH, H.
Absorption, excretion and distribution of
terramycin
Ann. N.Y. Acad. Sci. 53, 253, 1950

127. WHALLEY, P.J. and R.H. ADAMS
Tetracycline toxicity in pregnancy
J. Amer. med. Assoc. 189, 357, 1961

128. WINEGARD, S.
The relationship of calcium uptake to concentration in guinea pig atria
Physiologist, 3, 179, 1960

129. WOOD, S. and G.P. KIPNIS
zit. nach BRUNNER, R. und G. MACHEK (19)

130. WOOD, W.S., G.P. KIPNIS, H.W. SPIES, H.F.
H.F. DOWLING, M.H. LEPPER and G.G. JACKSON
Tetracycline therapy: Clinical and laboratory observations
Arch. Int. Med. 94, 351, 1954

131. WULLEN, F., G. KNAST und A. BRUCK
Über Nebenwirkung bei Tetracyclin-Verabreichung an Myastheniker
Dtsch. med. Wschr. 92, 667, 1967

132. ZAIMIS, E.J.
Motor endplate differences as a determining factor in the mode of action of neuromuscular blocking substances
J. Physiol. 122, 233, 1953

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. SCHMID für die Überlassung des Themas, für die jederzeit gewährte Unterstützung und für die wertvollen Anregungen bei der Durchführung dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Geburtstag : 18. 4. 1943

Geburtsort : Aboso/GHANA

Eltern : Fanny Armah, geb. Harrison
Isaac Ben Armah, (verst.)

Familienstand : verheiratet mit der
Studienrätin Waltraut,
geb. Becker
ein Sohn, Frederick Blay

Schul Ausbildung : nach dem Besuch der Grundschule
Übertritt in das Achimota College
Accra, Ghana
West African School Cert. 1961
London University Gen. Cert.
of Education, Advanced Level 1963

Studium : ab Wintersemester 1966/67
Studium der Veterinärmedizin
an der Tierärztlichen Hochschule Hannover,
ab Sommersemester 1970 an der
Universität München

Staatsexamen : Mai 1972

